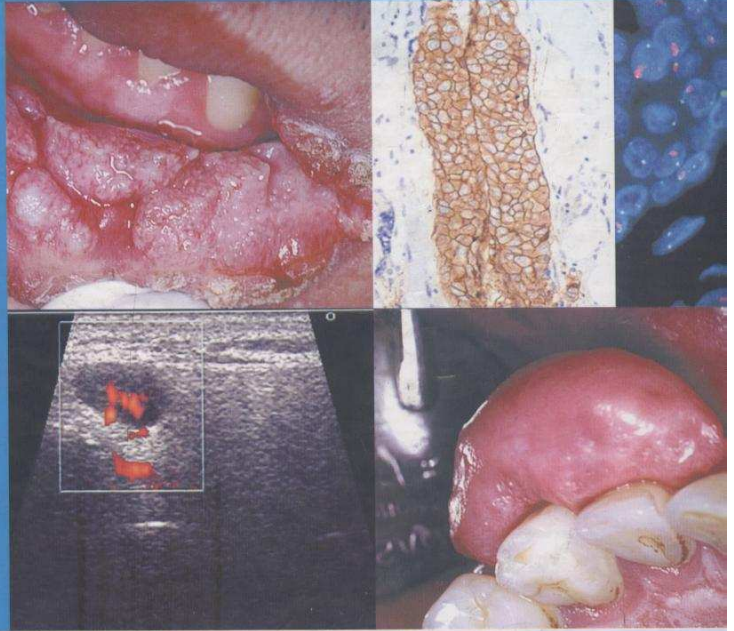


WWW.ODONTOLOGIAUAPLIMA.BLOGSPOT.COM

Ceccotti • Sforza

Carzoglio • Luberti • Flichman

# El Diagnóstico en Clínica Estomatológica



EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**



# El Diagnóstico en Clínica Estomatológica

## Directores

**Eduardo L. Ceccotti**

Doctor en Odontología  
Especialista en Clínica Estomatológica  
Profesor Titular de Diagnóstico Bucal II. Escuela de Odontología,  
Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina  
Jefe de la Sección Patología Bucal, Instituto de Patología Bucal

Docente Auto

CAROLINI

ción Maissa,

nos Aires

Profesor Titular de

TE

dor-Asociación

Estomatólogo C

io J. Muñiz,

Docente Auto

nos Aires

Profesor T

Amo!!!

Médico Anator

i de la

de Salud.

Profesor Cons

Nico

gía de la

Profesor Titular de Radiología de la Facultad de Odontología de la Universidad J. F. Kennedy,  
Buenos Aires

Miembro Titular de la Academia Nacional de Odontología

**Juan Carlos Flichman**

Doctor en Bioquímica  
Consultor Honorario Programa ETS. División Dermatología, Hospital de Clínicas.  
Universidad de Buenos Aires  
Miembro de la Sociedad Argentina de Medicina Biomolecular

BIBLIOTECA AOA  
Clas D6  
Sinn C34  
A o 2001 EJ  
Inv. 1985  
Adq. Compra

EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

e-mail: info@medicapanamericana.com

www.medicapanamericana.com

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

**Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.**

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

#### ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2145

(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina

Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax (54-11) 4821-1214

e-mail: [info@medicapanamericana.com](mailto:info@medicapanamericana.com)

#### COLOMBIA

Carrera 7a A N° 69-19 - Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia

Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 / Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019

e-mail: [infomp@medicapanamericana.com.co](mailto:infomp@medicapanamericana.com.co)

#### ESPAÑA

Alberto Alcocer 24, 6ª (28036) - Madrid, España

Tel.: (34) 91-1317800 / Fax: (34) 91-1317805 / (34) 91-4570919

e-mail: [info@medicapanamericana.es](mailto:info@medicapanamericana.es)

#### MÉXICO

Hegel N° 141, 2° piso

Colonia Chapultepec Morales

Delegación Miguel Hidalgo - C.P. 11570 - México D.F.

Tel.: (52-55) 5262-9470 / Fax: (52-55) 2624-2827

e-mail: [infomp@medicapanamericana.com.mx](mailto:infomp@medicapanamericana.com.mx)

#### VENEZUELA

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6 C

Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,

Parroquia El Recreo, Municipio Libertador, Caracas

Depto. Capital, Venezuela

Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 Fax: (58-212) 793-5885

e-mail: [info@medicapanamericana.com.ve](mailto:info@medicapanamericana.com.ve)

ISBN-10: 950-06-0338-1  
ISBN-13: 978-950-06-0338-6  
EAN: 9789500603386

Ceccotti, Eduardo Luis

El diagnóstico en clínica estomatológica / Eduardo

Luis Ceccotti y Ricardo Sforza - 1a ed. - Buenos

Aires: Médica Panamericana.

680 p. ; 28x20 cm.

ISBN 950-06-0338-1

1. Odontología. 2. Estomatología. I. Sforza, Ricardo

II. Título

CDD 617.6

#### IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopias, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 2007. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.  
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires - Argentina

Esta edición se terminó de imprimir y encuadernar en el mes de enero de 2007 en los talleres de Compañía Gráfica Internacional S.A. Agustín de Vedia 2948, Buenos Aires, Argentina



# Colaboradores

## **Jorge Balestrieri**

Docente Autorizado de la Cátedra de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Buenos Aires  
Profesor Auxiliar de la Cátedra de Diagnóstico Bucal II.  
Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina

## **Antonio Bascones Martínez**

Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid, España  
Presidente de la Sociedad Española de Medicina Oral

## **Ambrosio Bermejo-Fenoll**

Catedrático de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia, España

## **Federico M. Braun**

Especialista en Cirugía y Traumatología  
Bucomaxilofacial. Universidad de Buenos Aires  
Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial I, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

## **Ricardo P. Bruzzone**

Profesor Adjunto de la Cátedra de Diagnóstico Bucal II.  
Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina

## **Ana Carrillo de Albornoz Sainz**

Odontóloga Doctorada en la Universidad Complutense de Madrid, España

## **Jorge Chuchurru**

Profesor Titular de Diagnóstico Bucal I. Escuela de Odontología, Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina  
Profesor Adjunto de Patología y Clínica Bucodental. I. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

## **Jorge Daboul Maquieira**

Profesor Adjunto de la Cátedra de Patología II. Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina  
Docente de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental I. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

## **Livia Escovich**

Doctora en Odontología  
Doctora en Ciencias Biomédicas  
Profesora de Estomatología I y II. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

## **José Luis Ferrería**

Profesor Titular de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial III. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina  
Presidente de la *International Association of Oral and*

*Maxillofacial Surgeons*. Chicago, Illinois, Estados Unidos

## **Diego Flichman**

Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina  
Investigador Principal en Biología Molecular, Gastroenterología, Azienda Ospidalaría Pisana. Pisa, Italia

## **Hernán García Rivello**

Subjefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

## **Sofía Goldstein**

Jefa del Servicio de Estomatología de la Asociación Odontológica Argentina  
Estomatóloga de la Sección Patología Oral. Instituto de Estudios Oncológicos.  
Fundación Maissa. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina

## **Jerónimo Pablo Lazos**

Odontólogo Asistente Cátedra de Clínica Estomatológica  
Facultad de Odontología-Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

## **Pía López-Jornet**

Profesora Titular de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia, España

## **Roberto P. Meiss**

Jefe del Departamento de Patología del Instituto de Estudios Oncológicos. Fundación Maissa. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina

## **Ana Morandi**

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires  
Encargada Docente de Patología II, Unidad Hospitalaria UBA del Hospital Italiano de Buenos Aires  
Directora Asociada de la Carrera de Especialista de Anatomía Patológica de la Universidad de Buenos Aires-Sociedad Argentina de Patología

## **Adalberto Mosqueda Taylor**

Profesor Titular, Patología Oral, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, México  
Maestro en Patología Oral, Universidad de Londres  
Presidente de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal

## **Daniel Paesani**

Profesor Titular de Oclusión. Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-Asociación Odontológica Argentina

## **Héctor Pereira**

Docente Adscripto de la Cátedra de Radiología de la Universidad de Buenos Aires

## VI COLABORADORES

Jefe de la Sección de Ecografías de la Clínica  
Bazterrica, Buenos Aires, Argentina

### Victoria Pezza

Profesora Adjunta de la Cátedra de Cirugía II.  
Universidad del Salvador-Asociación Odontológica  
Argentina  
Fellowship en *Oral and Maxillofacial Surgery*.  
University of Texas, Estados Unidos

### Nélida B. Pietropaolo

Docente Adscripta de Dermatología, Universidad  
de Buenos Aires  
Médica del Servicio de Dermatología del Instituto  
de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Buenos  
Aires, Argentina

### Sebastián Puia

Becario Doctoral de la Universidad de Buenos Aires  
Odontólogo del Instituto de Investigaciones  
Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia  
Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina

### Eduardo Rey

Profesor Titular de la Cátedra de Cirugía y  
Traumatología II. Facultad de Odontología. Universidad  
de Buenos Aires  
Jefe del Servicio de Odontología del Instituto de  
Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex",  
Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires,  
Argentina

### Hilda M. Rivas

Profesora Auxiliar de la Cátedra de Patología II.  
Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-  
Asociación Odontológica Argentina  
Estomatóloga a cargo del Comité de Odontología de la  
Asociación Médica Argentina

### Omar Tumilaci

Profesor Adjunto Regular del Departamento de  
Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de  
Buenos Aires, Argentina  
Miembro del Consejo Nacional de Investigaciones  
Científicas y Técnicas (CONICET)

### Silvia Venegas

Estomatóloga de la Sección Patología Oral. Instituto de  
Estudios Oncológicos.  
Fundación Maissa, Academia Nacional de Medicina,  
Buenos Aires, Argentina

### Juan Venturino

Estomatólogo del Instituto de Investigaciones  
Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia  
Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina

### Susana Villamonte

Especialista en Estomatología  
Profesora Auxiliar de la Cátedra de Patología II.  
Escuela de Odontología de la Universidad del Salvador-  
Asociación Odontológica Argentina



# Prólogo 1

La odontología en general se percibe como una profesión focalizada en la restauración de estructuras dentales duras. En las últimas décadas, el papel del dentista se ve más abarcador. Los tejidos orales blandos, la gingiva, la mucosa oral presentan patologías que requieren un diagnóstico acertado.

El espectro de las manifestaciones orales es amplio e incluye neoplasias, heridas traumáticas, enfermedades infecciosas y genéticas, malformaciones y cambios debido a agentes lesivos como el tabaco y el alcohol.

En este contexto, es de suma importancia que los odontólogos de todo el mundo estudien estas enfermedades para establecer un diagnóstico adecuado y evitar que el paciente pierda calidad de vida o sufra dolor.

El *Diagnóstico en Clínica Estomatológica* expone clara y determinadamente el conocimiento presente acerca de cómo diagnosticar la enfermedad y qué hacer con ella.

Los autores superan el propósito de los autores de presentar una guía práctica que los ayude a acercarse al diagnóstico de certeza; la profundidad científica de los argumentos que definen las patologías analizadas las convierten en un compendio que no sólo cumple ese cometido, sino que a quien

A lo largo de sus capítulos los autores desarrollan los conocimientos básicos y avanzados del procedimiento de diagnóstico. En la mayoría se tratan los hallazgos clínicos relacionados con diversas enfermedades del tejido blando y duro, en particular los huesos maxilares.

Los autores presentan excelentes fotografías clínicas y muy buenas imágenes de radiografías, tomografías y resonancia magnética.

La alta calidad del texto y de las ilustraciones hace que este texto sea de consulta frecuente en el consultorio del dentista.

Le deseo a este libro un gran éxito.

Profesor Peter Reichart  
Jefe y Director del Departamento de  
Cirugía Bucal y Radiología Dental  
Jefe de Patología Bucal y Medicina Bucal  
Universidad Berlin Charité  
Berlín, Alemania

Jesús César Sagüero Garay  
Profesor e Investigador Emérito  
de la Universidad Médica de La Habana  
y del Instituto Nacional de Oncología  
de la República de Cuba

## Prólogo 2

---

Lo primero para destacar en *El Diagnóstico en Clínica Estomatológica* es la universalidad de su contenido, que, distribuido en 37 capítulos y un Apéndice, comprende toda la patología bucomaxilofacial.

El profesor Eduardo Luis Ceccotti demuestra en esta obra no sólo su vasta experiencia docente, sino su fuerza dirigente, al reunir a una intelectualidad científica con trayectorias investigativas y docentes que enorgullecen a la ciencia argentina y latinoamericana, como son las de los profesores Sforza, Carzoglio, Luberti y Flichman, a la que suma la participación de prestigiosos profesionales de otras latitudes entre sus colaboradores.

El empeño creador está orientado fundamentalmente al diagnóstico, con insistencia en la inspección clínica minuciosa como premisa incontrovertible de que la rigurosidad en la exploración clínica, sustentada por la semiología y el interrogatorio detallado, es el peldaño inicial que nos asegura el camino a un diagnóstico certero.

La obra supera el propósito de los autores de presentar una guía práctica que los ayude a acercarse rápidamente a un diagnóstico de certeza; la profundidad científica de los argumentos que definen las patologías analizadas la convierten en un compendio que no sólo cumple ese cometido, sino que a quien

lo estudia lo forma en las complejas alteraciones estomatológicas.

En todos los diagnósticos se recomiendan pruebas complementarias, con comentarios que justifican su utilización. Es innegable en los exámenes morfológicos, no sólo con los estudios habituales, sino cuando es imprescindible recurrir al laboratorio de inmunohistoquímica o de bioquímica, sin dejar de lado la ecografía. Enfermedades tan frecuentes en el complejo bucal como las de origen viral, micótico o bacteriano se identifican o confirman con el auxilio del laboratorio microbiológico, por lo que se subraya su importancia para estas entidades. Es clara la apreciación diagnóstica en procesos difíciles como las enfermedades inmunológicas y del tejido conjuntivo y en manifestaciones derivadas de terapéuticas agresivas, como las radiaciones ionizantes y la quimioterapia antineoplásica, y muy particularizada en la caracterización del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Con ansiedad esperamos el deleite de aprender con este texto de comprensión diagnóstica.

Julio César Santana Garay  
Profesor e Investigador Emérito  
de la Universidad Médica de La Habana  
y del Instituto Nacional de Oncología  
de la República de Cuba



# Prefacio *imientos*

---

La cavidad bucal y sus áreas vecinas pueden compararse con un escenario por el que desfilan numerosas enfermedades. Muchas de ellas se originan en las estructuras propias de la boca y el resto son manifestaciones orales de enfermedades generales.

Es en el consultorio donde el profesional, poniendo a prueba sus conocimientos, experiencia y criterio, debe llegar a ponerle el nombre definitivo a la enfermedad, es decir, **diagnosticar** correctamente, y de ese modo indicar la terapéutica.

Este libro pretende llevar a profesionales y a estudiantes una guía práctica que los ayude a acercarse rápidamente a un diagnóstico de certeza.

La idea es que, en una forma ágil, cuenten con las imágenes clínicas de las patologías más frecuentes, su estructura histopatológica, las características que muestra el diagnóstico por imágenes y sepan qué tipo de análisis bioquímico solicitar en caso de que sea necesario.

Se describen además las más modernas técnicas de diagnóstico de uso en patología oral, para finalizar con un capítulo sobre misceláneas, en el que se presentan casos clínicos poco frecuentes y de interés particular.

Invitamos al lector a ampliar los conceptos de cada enfermedad en los importantes libros de texto ya existentes y, reconociendo que cualquier obra puede ser incompleta, deseamos insistir en que este trabajo está orientado fundamentalmente al diagnóstico.

Si se gana tiempo solicitando los exámenes correctos, si se realiza una inspección clínica minuciosa y si se tienen los conocimientos necesarios para interpretar los estudios complementarios, el camino hasta el diagnóstico será más corto y beneficiará al paciente al mejorar el pronóstico de cualquier patología.

*Los autores*

A los Profesores Peter Reichart y Juan Carlos Santamaría Garay, por concedernos el honor de prologar este libro.

A la familia Erik: Roberto, Hugo y Daniel, responsables de Editorial Médica Panamericana, por volver a confiar en nosotros.

# Agradecimientos

A la Sección Patología Bucal del Instituto de Estudios Oncológicos Fundación Maissa de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires por contribuir con una importante casuística presentada en este libro.

A la División SIDA del Hospital Francisco P. Muñiz de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por la enorme experiencia adquirida en sus salas y volcada en esta obra.

A las Cátedras de Diagnóstico Bucal I, Diagnóstico Bucal II y Patología II de la Escuela de Odontología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, Asociación Odontológica Argentina (AOA), por el aporte de sus docentes en la selección de la temática.

Al Servicio de Estomatología de la Escuela de Posgrado de la Asociación Odontológica Argentina, por permitarnos en su Clínica el seguimiento de casos interesantes.

A la Cátedra de Radiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

A la Asociación Odontológica Argentina, por poner a nuestra disposición a todo el personal de su prestigiosa biblioteca, brindándonos la información requerida.

A la Sociedad Argentina de Patología Clínica Buco-Máxilo-Facial, Seccional AOA, por el apoyo incondicional de sus miembros en la concreción de esta obra.

A los miembros docentes y no docentes de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Al personal médico y técnico del Laboratorio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay.

Al personal médico y técnico del Laboratorio de Anatomía Patológica de los doctores Julio César Carzoglio y Elisa Laca, Montevideo, Uruguay.

A todos los colaboradores que no dudaron en compartir su sabiduría escribiendo interesantes capítulos.

A los Profesores Peter Reichart y Julio César Santana Garay, por concedernos el honor de prologar este libro.

A la familia Brik: Roberto, Hugo y Daniel, responsables de Editorial Médica Panamericana, por volver a confiar en nosotros.

1. Lesiones elementales de la mucosa bucal	103	33 Síntomas de consulta frecuentes: habitos xerostomía e hiperhidria	572
<i>Daniel Porras</i>		<i>Sandra Vilamonte</i>	
2. Viruela	137	34 Manifestaciones orales en el paciente diabético	581
		<i>Yolfa Colón</i>	
3. Micosis	153	35 Síndrome de ardor bucal	587
		<i>Hilda M. Arce</i>	
4. Infecciones bacterianas	177	36 Manifestaciones orales por la adicción a drogas y por trastorno de la alimentación	595
5. Paratuberculosis	189	<i>Silvia Venegas</i>	
6. Hiperplasia de la mucosa bucal	193	37 Mielodisplasia	605
7. Hiperplasia gingival	207		
8. Neoplasias precancerizantes de la mucosa bucal	217	APÉNDICE	
<i>Guillermo Marquésa Teyla</i>		Lesiones elementales	606
		<i>Jorge Quiroga</i>	
9. Manifestaciones orales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida	239	Índice	



# Índice

Prólogo 1	VII	20 Estomatitis aftosa recidivante	261
Prólogo 2	IX	<i>Livia Escovich</i>	
Prefacio	XI	21 Pénfigo y penfigoides	269
		<i>Ambrosio Bermejo-Fenoll y Pía López-Jornet</i>	
1 El acto clínico	1	22 Enfermedades inmunológicas y del tejido conjuntivo con repercusión orofacial	277
2 Examen clínico de la mucosa bucal	3	<i>Antonio Bascones Martínez y Ana Carrillo de Alborno Sainz</i>	
3 Métodos de diagnóstico	7	23 Lesiones cancerizables	291
4 Biopsia	11	<i>Ricardo P. Bruzzone</i>	
<i>Victoria Pezza</i>		-Hidroarsenicismo crónico regional endémico	309
5 El laboratorio bioquímico en la clínica estomatológica	19	<i>Nélida B. Pietropaolo</i>	
6 El laboratorio de microbiología en la clínica estomatológica	53	24 Diagnóstico del cáncer bucal	313
<i>Jorge Balestrieri</i>		25 Efectos secundarios de la radioterapia	361
7 La ecografía en estomatología	59	<i>Jerónimo Pablo Lazos</i>	
<i>Héctor Pereira</i>		26 Efectos secundarios de la quimioterapia	369
8 Métodos diagnósticos complementarios en patología	67	27 Manifestaciones bucales en pacientes con discrasias sanguíneas	375
<i>Roberto P. Meiss</i>		<i>Juan Venturino, Sebastián Puia y Eduardo Rey</i>	
9 Inmunohistoquímica y estudio de la muerte apoptótica. Su aplicación en el diagnóstico del cáncer	79	28 Quistes de los maxilares	393
- Inmunohistoquímica	79	29 Tumores odontogénicos y no odontogénicos	421
<i>Ana Morandi</i>		30 Osteopatías	469
- Apoptosis	89	31 Patología de las glándulas salivales	481
<i>Hernán García Rivello</i>		<i>José Luis Ferrería y Federico M Braun</i>	
10 Semiología del cuello	95	32 La saliva y su importancia en el diagnóstico	527
<i>Jorge Daboul Maquieira</i>		<i>Omar Tumilacsi</i>	
11 El diagnóstico en los trastornos craneomandibulares	103	33 Síntomas de consulta frecuente: halitosis, xerostomía e hipersialia	573
<i>Daniel Paesani</i>		<i>Susana Villamonte</i>	
12 Virosis	137	34 Manifestaciones orales en el paciente diabético	581
13 Micosis	153	<i>Sofía Goldstein</i>	
14 Infecciones bacterianas	177	35 Síndrome de ardor bucal	587
15 Parasitosis	189	<i>Hilda M. Rivas</i>	
- 16 Hiperplasias de la mucosa bucal	193	36 Manifestaciones orales por la adicción a drogas y por trastornos de la alimentación	593
- 17 Hiperplasias gingivales	207	<i>Silvia Venegas</i>	
18 Neoplasias mesenquimatosas de la mucosa bucal	217	37 Miscelánea	605
<i>Adalberto Mosqueda Taylor</i>		APÉNDICE	
19 Manifestaciones orales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida	229	Lesiones elementales	635
		<i>Jorge Chuchurru</i>	
		Índice analítico	641

## El acto clínico

El momento en que se establece la relación entre un paciente y su profesional de confianza es de invaluable trascendencia. Tal vez pocas veces, en la rutina de nuestro trabajo, podamos apreciarlo en su exacta dimensión.

Es la oportunidad que el enfermo espera para encontrar solución al problema que lo lleva a consultar. Es allí donde el profesional pone en juego todos sus conocimientos para diagnosticar la enfermedad e instituir un tratamiento.

Las enfermedades que afectan la boca y sus adyacencias fueron y todavía son un verdadero dilema para la gente común. Lo son por ejemplo, porque en muchos casos no saben a quién consultar: ¿al médico clínico?, ¿al otorrinolaringólogo?, ¿al gastroenterólogo?, ¿al dermatólogo?, ¿al odontólogo? Lo son también porque por una falta de conciencia preventiva, recurren tardíamente con enfermedades avanzadas. En no pocas ocasiones y por ausencia de síntomas, desconocen la existencia de lesiones de serio pronóstico.

Si bien la Clínica Estomatológica es una disciplina que hasta hoy solo se enseña en las carreras de Odontología, los pacientes suelen consultar a médicos clínicos u otros especialistas.

Independientemente de quién sea el que recibe al paciente, lo importante es tener una formación adecuada para detectar la enfermedad, realizar el diagnóstico correcto, indicar el tratamiento específico y/o derivar al especialista. De este modo se evita la pérdida de tiempo con terapéuticas inapropiadas, que a veces incluso ponen en serio riesgo la vida del paciente.

Es frecuente escuchar preguntas acerca de si en la boca se ven otras afecciones además de las de origen dentario. Basta como ejemplo citar el trabajo de J. J. Pinborg, quien en 1994 presentaba en su "Atlas de Enfermedades de la Mucosa Oral" 284 enfermedades, de las cuales 36 eran nuevas y en el total no estaba incluida la extensa lista de patología odontogénica y no odontogénica de los maxilares.

Como se ve, ésta es la razón por la cual, a medida que profesionales y pacientes dejan el concepto histórico de "tierra de nadie", aumenta en los servicios especializados la cantidad de enfermos derivados por odontólogos y médicos.

Un hecho que merece ser mencionado es el hecho de que, en la actualidad, la información sobre la transmisión del VIH debe ser dada al paciente en un momento adecuado. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información.

Un hecho que merece ser mencionado es el hecho de que, en la actualidad, la información sobre la transmisión del VIH debe ser dada al paciente en un momento adecuado. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información.

Un hecho que merece ser mencionado es el hecho de que, en la actualidad, la información sobre la transmisión del VIH debe ser dada al paciente en un momento adecuado. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información. El momento en que se establece la relación entre el paciente y el profesional es el momento en que debe ser dada esta información.

En el acto clínico, el diagnóstico es la meta. La palabra derivada del griego "diagnosis" significa *discernir* o *distinguir*. Entonces, es el momento en que distinguimos la enfermedad, la identificamos.

La **patología** nos provee los conocimientos acerca de las causas y la naturaleza de las enfermedades y la **semiología** nos ayuda a buscar e interpretar sus signos y sus síntomas.

La práctica nos enseñó a valorar lo descrito por Bernier en 1962 acerca de las actitudes de los pacientes al referirse a sus síntomas durante el acto clínico.

Un paciente tranquilo, confiado y no emotivo nos presentará una información clara de su enfermedad. Por el contrario, el paciente muy sensitivo exagerará y distorsionará.

Si padece un episodio de mucho dolor, difícilmente ofrezca una apreciación objetiva de sus síntomas. La oncofobia lleva a algunos enfermos a limitar la información o a exagerarla. Ansían un diagnóstico correcto y sin embargo temen que se confirmen sus sospechas.

Otros se avergüenzan de su enfermedad y por lo tanto retienen información o la dan fragmentada o desorientante. Otros muestran ira ante su dilema, culpando a otros profesionales, a la familia o a ellos mismos. El simulador o el de fuertes y mal aplicadas creencias religiosas pueden distorsionar sus síntomas y hasta rechazar el reconocimiento de la realidad.

En la actualidad, los pacientes suelen completar un interrogatorio escrito sobre sus antecedentes personales y familiares así como sobre su historia médica. Esto lo realizan mientras esperan ser atendidos y luego el profesional completa o indaga sobre información relacionada con el caso. Es muy importante leer detenidamente lo expuesto y firmado, no solo porque forma parte de un buen examen clínico, sino porque suele ser un instrumento legal de suma trascendencia ante un juicio por mala praxis.

El paciente valora ser escuchado. Más allá de que podamos tener rápidamente el diagnóstico presuntivo y creamos que no es necesaria más información, debemos dejar que relate todo lo concerniente a su criterio, acerca de la afección.

El portador del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) busca una vez más la ayuda de un profesional pa-



ra aliviar su dolencia. La información veraz acerca de las formas reales de transmisión del HIV deberá alejar del profesional el mito de que "debe ser atendido en un consultorio especializado". Requerirá ser considerado, escuchado, sentir afecto, seguridad y comprensión.

Cada vez es mayor el número de consultas por el síndrome de ardor bucal. En su mayoría se trata de mujeres que ya vienen de consultar a otros con poco o ningún resultado. Suelen ser en primer término exigentes con el profesional comprometiéndolos con la frase "espero que usted me cure". También allí se necesita paciencia, comprensión y la búsqueda de la solución en forma multidisciplinaria.

Una actitud valorable en el acto clínico es la de aquellos profesionales que no practican la especialidad, pero una vez que detectaron la lesión derivan al paciente al especialista. No debe temerse que éste piense que "el que derivó no sabía" o "cómo no se dio cuenta de que no era nada". Por el contrario, la actitud de derivar lo engrandece ante el paciente y el profesional actuante.

Un párrafo aparte constituyen los familiares que pue- den o no acompañar al paciente al acto clínico. También aquí nos encontraremos con personalidades diferentes. Siempre dentro de un margen de respeto mutuo, podemos compartir la consulta y contar con ellos para asegurarnos de que el enfermo cumpla con lo indicado, sobre todo en casos de niños, discapacitados o deficientes mentales. En los casos de diagnósticos de neoplasias malignas, es necesario informarlos para que enfrenten el tratamiento futuro apoyando al paciente en todas las implicancias de la enfermedad.

No es conveniente para el pronóstico de la enfermedad descartar o minimizar métodos de diagnóstico por considerarlos sofisticados y/o caros. Es el paciente quien en última instancia y por propia decisión los realizará o no. Por el contrario, no es ético solicitar estudios que no tengan sentido para el caso estudiado.

Como dijimos, el acto clínico constituye un momento de suma importancia. El llevarlo a la práctica con profesionalidad y humanidad le permite a nuestro paciente enfrentar con confianza su enfermedad.

El acto clínico es el momento en el que el profesional se encuentra con el paciente y su familia. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico.

El acto clínico es el momento en el que el profesional se encuentra con el paciente y su familia. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico.

El acto clínico es el momento en el que el profesional se encuentra con el paciente y su familia. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico.

El acto clínico es el momento en el que el profesional se encuentra con el paciente y su familia. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico.

El acto clínico es el momento en el que el profesional se encuentra con el paciente y su familia. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico. Es el momento en el que el profesional puede dar un diagnóstico y un pronóstico.

## Examen clínico de la mucosa bucal

El examen clínico del paciente comienza en el mismo momento en que éste ingresa en el consultorio. En esa primera impresión podremos interpretar su actitud, si es tranquilo, si es ansioso, si conversa amablemente, si es retraído o agresivo.

Observaremos la coloración de su facies; si la piel de la cara y de las manos están húmedas. Prestaremos atención al macizo facial, si hay asimetrías, si la forma de los labios es normal o están evertidos; si habla con dificultad, si hay sialorrea. La observación del cuello puede mostrarnos nódulos pericervicales y en el área parotídea.

Una vez en posición para el examen, además de observar la zona aludida por el paciente, debemos examinar todas las áreas de la boca en busca de otras manifestaciones de la enfermedad consultada u otras que puedan coexistir.

Para ello debemos poner en práctica una técnica de examen muy simple, siguiendo un orden y observando con cuidado para poder diferenciar lo normal de lo patológico.

**Semimucosa labial:** es la primera etapa del examen. Además de observar a simple vista y con una buena fuente de luz, conviene separar con los dedos la semimucosa para detectar pequeñas lesiones que puedan estar ocultas por los pliegues del labio (fig. 2-1).

**Mucosa labial:** con ambas manos evertimos el labio inferior o superior para examinar la mucosa hasta el fondo de surco. En condiciones normales se puede visualizar el frenillo labial y la mucosa con su fino espesor, que permite ver la red capilar y la proyección de las glándulas salivales menores (fig. 2-2).

**Carrillo, sector anterior:** con ambas manos evertimos el carrillo examinando el área retrocomisural (fig. 2-3).

**Carrillo, sector posterior:** colocando un espejo o un bajalenguas sobre la zona ya examinada extendemos el carrillo para observar el sector posterior. Puede verse el orificio de salida del conducto de Stensen, que suele estar cubierto por una pequeña solapa mucosa (fig. 2-4). En esta etapa podemos observar con visión indirecta el espacio retromolar superior.



Fig. 2-1. Inspección de la semimucosa labial.



Fig. 2-2. Eversión del labio para examinar la mucosa.





Fig. 2-3. Examen del sector anterior del carrillo en forma bimanual.

**Lengua, punta, cara dorsal y bordes:** con la lengua bien extendida hacia adelante, lo primero que debemos examinar es la punta. Luego de ello, recién podemos tomarla con una gasa y traccionar hacia adelante para observar el tercio posterior del dorso y hacia los lados para inspeccionar los bordes.

En el dorso podrán observarse las papilas filiformes y fungiformes, así como las caliciformes en la V lingual. En el tercio posterior de los bordes se podrá apreciar la presencia de las papilas foliadas (figs. 2-5 a 2-8).

**Cara ventral y piso de boca:** para observar la cara ventral de la lengua, le pedimos al paciente que con la punta de la lengua toque la parte posterior del paladar. Observaremos el frenillo lingual, la fina mucosa que trasluce la presencia de las venas raninas.

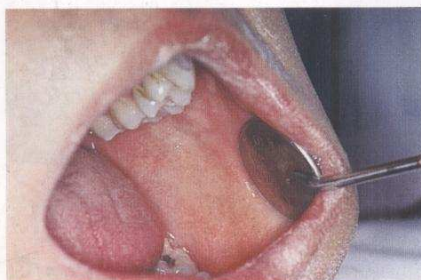


Fig. 2-4. Examen del sector posterior del carrillo con la ayuda de un espejo.

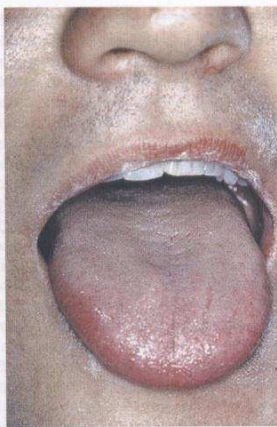


Fig. 2-5. Examen de la punta de la lengua. Observar con detenimiento antes de tomarla con una gasa.

En esta misma posición observamos el piso de la boca. Podremos apreciar la base del frenillo lingual y a sus lados las carúnculas sublinguales (figs. 2-9 y 2-10).

**Paladar, sector anterior:** lo inspeccionamos por visión indirecta con un espejo. Observaremos la papila incisiva, las rugas palatinas y el rafe medio (fig. 2-11).

**Paladar, sector posterior:** el examen se efectúa por visión directa, con la cabeza del paciente extendida hacia

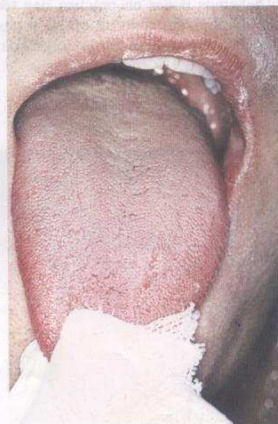


Fig. 2-6. Examen del dorso lingual.

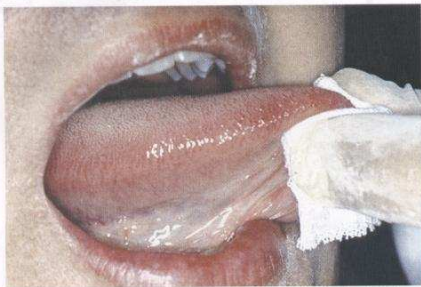


Fig. 2-7. Inspección de los bordes de la lengua.



Fig. 2-10. Inspección del piso de la boca.



Fig. 2-8. Papilas foliadas en borde posterior y caliciformes en el dorso de la lengua.

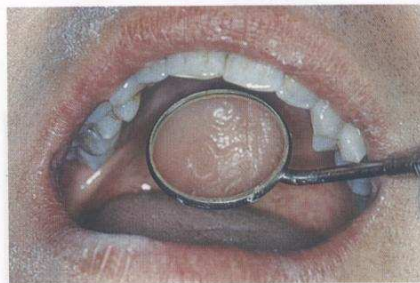


Fig. 2-11. Examen del sector anterior del paladar con visión indirecta.

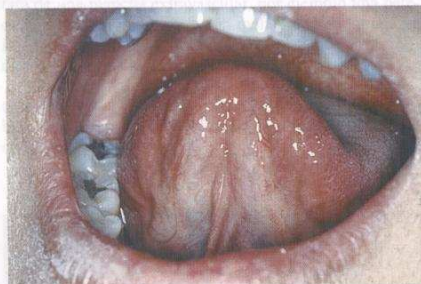


Fig. 2-9. Examen de la cara ventral de la lengua.

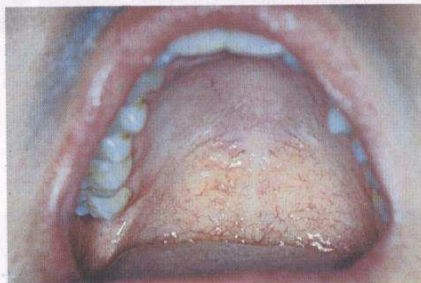


Fig. 2-12. Inspección del sector posterior del paladar con visión directa.

atrás. Observaremos el límite entre el paladar duro y el blando (fig. 2-12).

**Región gingival:** finalmente examinamos la región gingival superior e inferior desde incisivos a molares ayudándonos con un espejo para separar el carrillo. Lo mismo hacemos con la zona gingival palatina y lingual prestando especial atención a la cara lingual del triángulo retromolar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ceccotti EL. Clínica Estomatológica. SIDA, cáncer y otras afecciones. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.  
 Goic A, Chamorro G, Reyes H. Semiología Médica. 2ª ed. Santiago: Ed. Mediterráneo; 1999.  
 Thone M, Mahy P, Reyeckler H. Semiology, examination and diagnosis of lesions of the oral mucosa. Rev Belge Med Dent 2000;55(3):239-44.



## Métodos de diagnóstico

Junto con los estudios histopatológicos, por imágenes y bioquímicos que se describen en otros capítulos, en la práctica diaria son muy útiles algunos recursos sencillos, provechosos para llegar a un diagnóstico.

**Vitropresión o diascopia:** es de gran utilidad para diferenciar una mancha sobre la mucosa, ya sea intravascular o extravascular o una pigmentaria. Puede utilizarse un portaobjeto o cualquier objeto transparente.

Si se trata de una mancha intravascular, al presionar sobre ella la lesión disminuye de tamaño o desaparece, pues la sangre es "empujada" y se retira hacia el interior de los vasos que nutren la ectasia o el angioma. Si se tratara de una mancha extravascular, por ejemplo una petequia, un hematoma, una lesión melánica o un tatuaje, la imagen no disminuye ni desaparece pues no puede retirarse hacia otros tejidos (figs. 3-1 a 3-4).

**Punción:** es muy útil para saber si la lesión es de contenido líquido y cuál es su característica (fig. 3-5). También sirve para confirmar o descartar áreas de parestesia o anestesia.

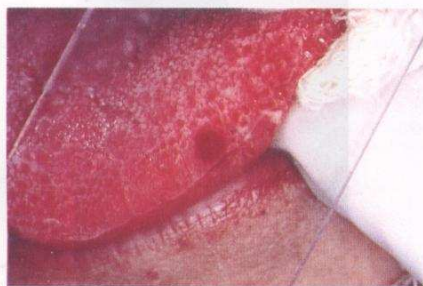


Fig. 3-1. Mancha en el borde de la lengua de posible origen intravascular.



Fig. 3-2. Vitropresión o diascopia positiva. Con la presión del portaobjeto desaparece la mancha lingual de la figura 3-1. Confirma el origen intravascular de la lesión.



Fig. 3-3. Mancha en la mucosa del labio. Posible origen extravascular.

**Punción con aspiración:** se emplea para recoger material del interior de la lesión, en general en maxilares o nódulos cervicales (fig. 3-6).

**Exploración con sonda:** se utiliza cuando se quiere investigar el trayecto de una fistula (fig. 3-7).

**Palpación:** puede ser bidigital o bimanual. Es de gran ayuda para comprobar la consistencia de una lesión: si se desplaza o está fija, si duele, si es sólida o de contenido

líquido, si está indurada, etc. (figs. 3-8 y 3-9). La olfacción es útil para reconocer halitosis, gangrenas, GUNA, pénfigos, etc. La fotografía científica también es de ayuda para controlar la evolución de una lesión.



Fig. 3-4. Vitropresión negativa. La mancha de la figura 3-3 no desaparece con la presión del vidrio. Confirma el origen extravascular de la lesión.



Fig. 3-5. La punción nos permite conocer cuál es el contenido de la lesión. En el examen de esta ránula sublingual puede apreciarse el contenido mucoso.



Fig. 3-6. La punción con aspiración es de gran utilidad en procesos intramaxilares, en glándulas y de adenopatías pericervicales.

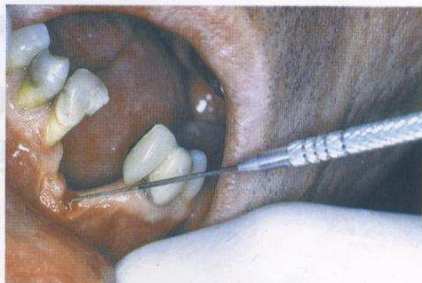


Fig. 3-7. Con la ayuda de una sonda podemos recorrer un trayecto fistuloso.

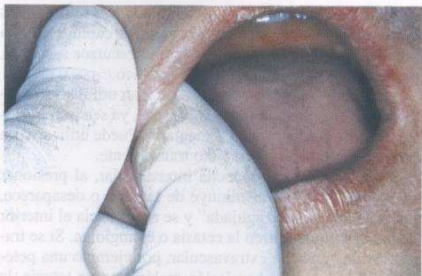


Fig. 3-8. La palpación bidigital nos ayuda a examinar los nódulos de los labios, los carrillos y la lengua.



Fig. 3-9. La palpación bimanual es de gran utilidad para examinar el piso de la boca.



## CAPÍTULO

## BIBLIOGRAFÍA

Ceccotti EL. Clínica Estomatológica, SIDA, cáncer y otras afecciones. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.

Jacobsen PL, Carpenter WM. Mind: a method of diagnosing oral pathology. Dent Today 2000;19(12):58-61.

Rudd M, Eversole R, Carpenter W. Discopy: a clinical technique for the diagnosis of vascular lesions. Gen Dent 2001;49(2):206-9.

## Biopsia

Victoria Pérez

La anaménesis y la exploración clínica conducen a una sospecha diagnóstica. En muchas veces requiere de un diagnóstico diferencial o de certeza para lo cual se realizan pruebas auxiliares o complementarias.

En la biopsia se encuentra dentro de los llamados estudios complementarios. Son éstos los que van a permitir la confirmación de una sospecha clínica o descartarla y el resultado de la biopsia es un diagnóstico de certeza que permite una toma de decisiones adecuada y predecible. Todo estudio complementario debe relacionarse con la clínica para ser diagnóstico final. Esta integración entre la clínica y el laboratorio debe volcarse también a la comunicación entre el clínico/cirujano y el patólogo. El intercambio de información con el patólogo comienza con el envío del material acompañado de un protocolo adecuado y continúa hasta el diagnóstico final.

En el pasado, la indicación de una biopsia era empírica, a sospecha de cáncer. Su utilización en la actualidad es mucho más amplia y abarca la mayoría de las lesiones de área estomatológica.

Muchas veces un cuadro clínico puede enmascarar a varias entidades fisiológicas, mientras que el cuadro histológico puede ser más constante.

La biopsia (del griego, *bios*, vida; *opsis*, visión) es la extracción total o parcial de un tejido de un organismo vivo para su estudio histológico. Cuando esta lesión se realiza en tejido de la mucosa se habla de biopsias de superficie.

La toma para biopsia se debe prever para que se pueda efectuar su estudio microscópico. Para ello se utiliza con más frecuencia la metodología clásica de la técnica histológica, en la que se preparan los fragmentos de tejido para obtener cortes de un espesor adecuado para que una vez examinados sean diagnósticos con facilidad al microscopio.

## INDICACIONES

Con la anaménesis y la exploración clínica se trata de descartar lesiones benignas o malignas. Si éstas se confirman en un periodo inferior a 3 semanas, debe efectuarse una biopsia, la cual es:

1. Lesión que no cesa de crecer.
2. Tumoración con posibilidad de ser una neoplasia.
3. Lesiones hiperqueróticas persistentes.
4. Masas profundas de gran tamaño.
5. Tejidos endurecidos mediante cirugía.
6. Tejidos eliminados en forma espontánea.
7. Material de estudio de familias con riesgo de cáncer.
8. Lesiones intraorales no identificables por estudio clínico.
9. Biopsias orales para el diagnóstico de enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren).

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

Es importante contar con la autorización del paciente para realizar una biopsia. En las lesiones de origen vascular, la biopsia no debe realizarse en centros no especializados, ya que pueden dar origen a hemorragias severas. En las lesiones pigmentadas estas contraindicaciones las excepciones prevalecen, por lo que debe realizarse la biopsia-extirpación de la totalidad de la lesión con margen de seguridad (fig. 4-7) para evitar la posibilidad de extender un estado pigmentado como el melanoma. Las biopsias de glándulas salivales mayores deben realizarse en forma específica en el tiempo quirúrgico adecuado y por el cirujano capacitado para ello. En las lesiones de estructuras anatómicas profundas y próximas a la fasciación y la ausencia de tumores como el adenoma mucosoide. Por último, no se debe biopsiar lesiones foliculares en el área de la lesión ya que pueden alterar sus límites y sus características macroscópicas y microscópicas.

## CLASIFICACION

## Según la lesión:

1. Superficial, si la lesión es superficial.
2. Profunda, si la lesión está profunda.

## Según la técnica:

1. Por incisión, con sección de una parte de referencia con un borde sano y se deja al resto de la lesión.

## 4

## Biopsia

Victoria Pezza

La anamnesis y la exploración clínica conducen a una sospecha diagnóstica. Esta muchas veces requiere de un diagnóstico diferencial o de certeza para lo cual se realizan pruebas auxiliares o complementarias.

La biopsia se encuentra dentro de los llamados estudios complementarios. Son éstos los que van a permitir la confirmación de una sospecha clínica o descartarla y el establecimiento de un diagnóstico de certeza que permita instituir una terapéutica adecuada y predecible. Todo estudio complementario debe correlacionarse con la clínica para un diagnóstico final. Esta integración entre la clínica y el laboratorio debe volcarse también a la comunicación entre el clínico/cirujano y el patólogo. El intercambio de información con el patólogo comienza con el envío del material acompañado de un protocolo adecuado y continúa hasta el diagnóstico final.

En el pasado, la indicación de una biopsia era equivalente a sospecha de cáncer. Su utilización en la actualidad es mucho más amplia y abarca la mayoría de las lesiones del área estomatognática.

Muchas veces un cuadro clínico puede parecerse a varias entidades nosológicas, mientras que el cuadro histológico suele ser más constante.

La biopsia (del griego, *bíos*, vida; *opsis*, visión) es la extirpación total o parcial de un tejido de un organismo vivo para su estudio histológico. Cuando esta toma se realiza después de la muerte, se habla de necropsia (o autopsia).

La toma para biopsia se debe procesar para que se pueda efectuar su estudio microscópico. Para ello se utiliza con más frecuencia la metodología clásica de la técnica histológica, en la que se preparan los fragmentos de tejidos para obtener cortes de un espesor adecuado para que una vez coloreados sean observables con facilidad al microscopio.

## INDICACIONES

Con la anamnesis y la exploración clínica se trata de descartar lesiones traumáticas y/o inflamatorias; si éstas no curan en un período inferior a 3 semanas, debe efectuarse una biopsia. Incluyen:

1. Úlceras que no curan en 8 a 10 días.
2. Tumefacción con posibilidad de ser una neoplasia.
3. Lesiones hiperqueratóticas persistentes.
4. Masas profundas detectadas con la palpación.
5. Tejidos eliminados mediante cirugía.
6. Tejidos eliminados en forma espontánea.
7. Material de drenaje de fístulas sin origen identificado.
8. Lesiones intraóseas no identificables por estudios por imágenes.
9. Biopsias orales para el diagnóstico de enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren).

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

Es importante contar con la autorización del paciente para realizar una biopsia. En las lesiones de origen vascular, la biopsia no debe realizarse en centros no especializados, ya que pueden dar origen a hemorragias incoercibles. En las lesiones pigmentadas están contraindicadas las escisiones parciales, por lo que debe realizarse la biopsia-extirpación de la totalidad de la lesión con margen de seguridad (fig. 4-1) para evitar la posibilidad de extender un tumor pigmentado como el melanoma. Las biopsias de glándulas salivales mayores deben realizarse en forma específica en el tiempo quirúrgico adecuado y por el cirujano capacitado para ello. Esto evita lesiones de estructuras anatómicas próximas y previene la diseminación y la siembra de tumores como el adenoma pleomorfo. Por último, no se deben inyectar anestésicos locales en el seno de la lesión ya que pueden alterar sus límites y sus características macroscópicas y microscópicas.

## CLASIFICACIÓN

Según la lesión:

1. Directa, si la lesión es superficial.
2. Indirecta, si la lesión está recubierta por algún tejido.

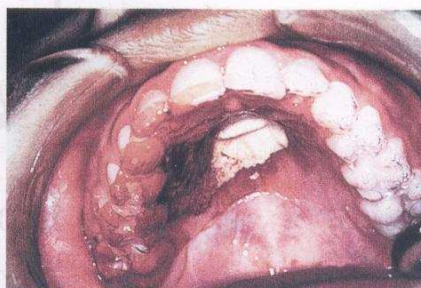
Según la técnica:

1. Por incisión, con sección de una parte, de preferencia con un borde sano, y se deja el resto de la lesión.





A



B

Fig. 4-1. Lesión pigmentada del paladar duro (nevo). Biopsia-extirpación (A) y control posoperatorio con placa compresiva (B).

2. Por escisión, o extirpación, con resección completa de la lesión para su estudio.

*Según los medios para la toma:* bisturí frío convencional, electrobisturí, fotobisturí láser, sacabocados, aguja de Silverman, aguja de Jamshidi.

*Según la topografía:* de la cavidad bucal, de los labios, ósea, de las glándulas salivales, de los ganglios linfáticos.

*Según el procesado:* por congelación, por inclusión en parafina, por inclusión en metacrilato, por microscopia electrónica, para estudios en fresco.

*Según la finalidad:* diagnóstica, experimental.

### TÉCNICA

El instrumental necesario es el mismo que para cualquier acto quirúrgico: campos estériles, material para anestesia, separadores, bisturí, pinzas de disección, sutura y frasco adecuado para el envío de la muestra.

La toma de la muestra para biopsia debe ser representativa de la lesión; por lo tanto, el que la realiza debería tener los conocimientos suficientes para aplicar este criterio. El material debe enviarse en cantidad suficiente. Es preferible que incluya un borde sano para comparar con lesiones patológicas. Se deben evitar las maniobras que puedan distorsionar la muestra, como la infiltración de anestesia en el seno de la lesión, el traumatismo excesivo con las pinzas de disección o la aplicación de calor excesivo del electrobisturí.

### TÉCNICA CON AZUL DE TOLUIDINA

La utilización del azul de toluidina suele facilitar la orientación clínica en cuanto al tipo de lesión que se está estudiando y la elección del lugar donde realizar la toma de la muestra. El azul de toluidina es un colorante metacromático básico, que tiñe el material nuclear de las lesiones malignas (que presentan una síntesis elevada de DNA), pero no el de las células normales. Su uso típico

es útil como prueba diagnóstica en lesiones sugestivas de cáncer (fig. 4-2). Por supuesto, en este caso se impone un diagnóstico de certeza que da la biopsia. Puede utilizarse como método de investigación en áreas de riesgo. Algunas estructuras se tiñen normalmente, como las papilas filiformes, el dorso de lengua, el surco gingival y algunas úlceras o zonas inflamadas pueden dar falsos positivos.

La técnica consiste en:

1. Enjuagar con agua para eliminar detritos.
2. Aplicar ácido acético al 1% con un hisopo sobre la zona que se ha de teñir.
3. Pasar suavemente una gasa sobre la lesión en estudio.
4. Aplicar azul de toluidina al 1%.
5. Eliminar el colorante con un hisopo con ácido acético al 1%.
6. Observar.

La aplicación de esta técnica debe hacerse junto con un examen clínico y la biopsia confirmatoria.

### TIPOS DE BIOPSIA

Cualquiera que sea el método de obtención del tejido enfermo, hay que recordar que el patólogo debe estudiar tejidos que conserven su morfología después de extraídos del paciente.

#### Biopsia por incisión

Es la toma de una porción representativa de la lesión. Si la lesión es extensa, se pueden tomar diferentes muestras, cada una de las cuales se marcan en un frasco numerado, y adjuntar al protocolo que se le envía al patólogo un diagrama de la lesión con los lugares de procedencia de cada toma (muestreo biopsico).

Luego de la anestesia se incide el tejido en uno de los bordes incluyendo tejido sano y en profundidad hasta una zona sana siempre que no exista riesgo de lesionar estructuras anatómicas adyacentes. Se realiza hemostasia y sutura. La muestra se coloca en un frasco adecuado, de boca ancha y con el fijador correspondiente.



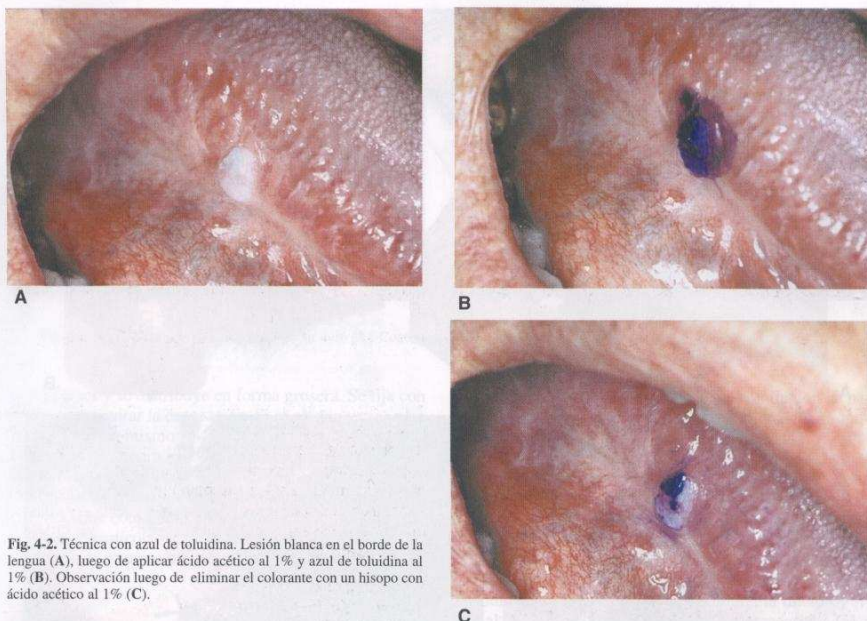


Fig. 4-2. Técnica con azul de toluidina. Lesión blanca en el borde de la lengua (A), luego de aplicar ácido acético al 1% y azul de toluidina al 1% (B). Observación luego de eliminar el colorante con un hisopo con ácido acético al 1% (C).

#### Biopsia por escisión

Es la extirpación de toda la lesión. Es curativa si el diagnóstico histopatológico es de benignidad. Está indicada para lesiones pequeñas, que por su localización permitan tomar un margen de seguridad adecuado sin tener que recurrir a técnicas complejas de cirugía reconstructiva (figs. 4-3 y 4-4).

#### Biopsia con electrobisturí

La sección de tejido por electrobisturí provoca lesiones térmicas que pueden interferir en el diagnóstico, aunque tiene la ventaja de no provocar hemorragia al cauterizar las terminaciones vasculares. Una opción es realizar la toma con bisturí frío y luego cauterizar el lecho remanente.

#### Biopsia con láser de CO<sub>2</sub>

Es similar a la anterior, pero las lesiones térmicas son menos extensas y al sellar las terminaciones nerviosas suele haber menos dolor posoperatorio.

#### Biopsia con sacabocados (punch)

Es una técnica sencilla y rápida. Se obtiene una muestra de tamaño adecuado, sobre todo en profundidad y permite una buena cicatrización. El sacabocados es un

instrumento con una cuchilla tubular de diámetros variables y suele ser descartable. La técnica consiste en la toma de una o varias muestras cilíndricas por presión y rotación con el instrumento. En profundidad se secciona con bisturí convencional o tijera curva. Con la simple compresión con una gasa se controla la hemorragia que pudiera producir la maniobra. Muchas veces no requiere sutura. Entre los inconvenientes se describen que no permite la escisión amplia, que no se puede utilizar en zonas rícamamente vascularizadas, que no sirve para lesiones profundas y que es complicada para lesiones del piso de la boca o del paladar blando por la movilidad de los tejidos. Una variante de esta técnica es con pinza sacabocados, que se utiliza especialmente en lesiones exofíticas o en zonas posteriores de la cavidad oral donde es difícil acceder con el sacabocados.

#### Biopsia por punción

*Con aguja de Silverman:* consiste en la obtención de pequeños cilindros de tejido por medio de la punción con un trocar de 1,5 mm de diámetro. Es una técnica indirecta para lesiones profundas. Presenta riesgo de siembra, contaminación del trayecto y escaso control de la hemostasia. Tiende a reemplazarse por la PAAF.

*Punción aspiración con aguja fina (PAAF):* es una técnica de citología, ya que se basa en el estudio del material que se obtiene por aspiración del interior de una lesión a través de una aguja fina. Se utiliza para lesiones



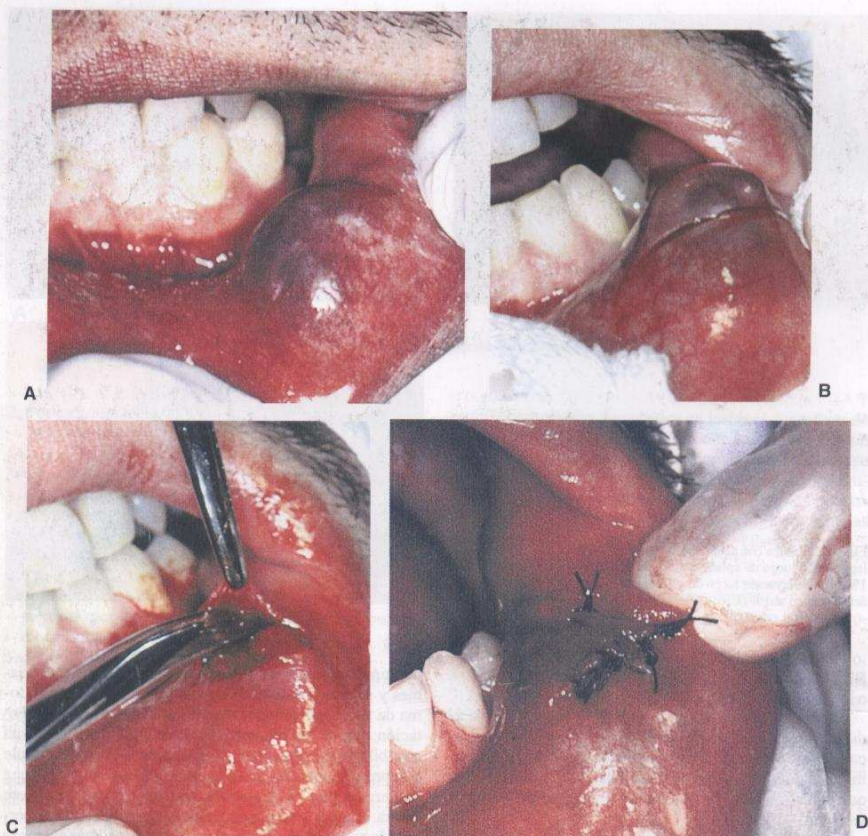


Fig. 4-3. Biopsia extirpación. Mucocele (A). Disección de la lesión (B) y (C). Sutura (D).

profundas. En general no requiere anestesia. Previa antisepsia de la piel, se fija la lesión con una mano mientras se realiza la punción hasta ella. Una vez en su interior, se aspira generando un vacío y se realizan movimientos para reposicionar la aguja sin suspender la presión negativa. Se detiene la aspiración y se retira la aguja. El material se coloca en un portaobjetos como un extendido y se seca y se fija a la manera de las citologías. Es una técnica excelente para lesiones de cuello, adenopatías (fig. 4-5) y otras lesiones profundas. Se puede realizar con monitorización ecográfica para facilitar la técnica. Está contraindicada en patologías hemorrágicas, en lesiones muy pequeñas y en pacientes poco colaboradores. El riesgo de siembra o contaminación es muy bajo si se emplea una técnica correcta.

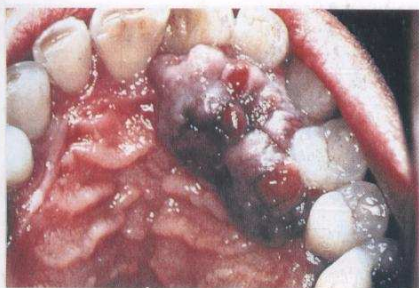
Con aguja de Jamshidi: es similar a la técnica de Silverman, pero se emplea para hueso (fig. 4-6). Es ideal pa-

ra lesiones intraóseas de los maxilares. Se obtienen cilindros del material que se retiran de un trocar rígido con un mandril. Requiere solo una punzoíncisión para la entrada del trocar, previa anestesia.

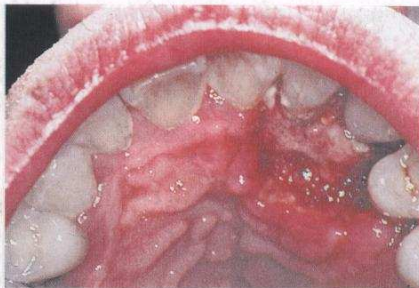
#### Citología exfoliativa

Se utiliza para el estudio de células que se exfolian de los tejidos, las cuales se analizan por medio de coloraciones convencionales. En la mayoría de las patologías de la mucosa oral es posible el desprendimiento de células, por lo que son fácilmente obtenibles por esta metodología. Se utiliza un instrumento romo, como por ejemplo una espátula, que se pasa firmemente por la lesión sin raspar, ya que esto podría dar por resultado una cantidad excesiva de material, que dificulta la técnica, o una hemorragia que empobrece la muestra. El material se pone sobre un





A



B

Fig. 4-4. Biopsia escisional. Épulis del paladar duro (A). Control posoperatorio a los 15 días (B). Granuloma gigantoceular periférico.

portaobjetos y se distribuye en forma grosera. Se fija con rapidez para evitar la desecación. Si se envían varios portaobjetos en un mismo frasco, se utiliza un clip de papel como separador para evitar que se adosen. Luego se emplean técnicas de coloración con hematoxilina para detalles nucleares, que son los importantes en el análisis citológico, y una coloración citoplasmática como por ejemplo la de Papanicolaou. Es una técnica en extremo útil en el estudio de grandes poblaciones por su sencillez y bajo costo.

#### Biopsia ósea

Es una biopsia de tipo indirecto. Se realiza primero un colgajo mucoperiostico para luego tomar un fragmento óseo con un escoplo, con pinza gubia o mediante instrumental rotatorio bajo irrigación. También son útiles las trefinas, fresas cilíndricas con un borde cortante que permiten obtener cilindros de hueso de diámetros variables.

#### Biopsia ganglionar

También es una biopsia indirecta. Se extirpa el ganglio o a veces la cadena ganglionar completa. Complementa estudios previos más sencillos como la citología por PAAF.

#### Biopsia de glándulas salivales

Como ya se mencionó, las biopsias de glándulas salivales mayores deben realizarse durante el curso de cirugías regladas. Esto se debe a las características anatómicas y a sus relaciones topográficas.

Otro tipo de biopsia es el de glándulas salivales menores; de éstas las labiales se solicitan con mucha frecuencia para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes.

#### PROCESADO DE LA MUESTRA

Comienza inmediatamente después de la toma. La función es preparar el tejido para su observación óptima. Los pasos son: fijación, tallado, inclusión, tinción y ob-

servación. La técnica más frecuente es con tinción de hematoxilina-eosina y observación en el microscopio óptico. El formol al 10% es el fijador más utilizado y es la solución indicada para el envío de las muestras. Algunas técnicas se invalidan con este método de fijación y deben programarse con anticipación otros detalles de técnica. Esto es así para la microscopía electrónica y las técnicas de inmunohistoquímica. El fijador debe tener un volumen 10 a 20 veces mayor que la pieza (fig. 4-7). También puede utilizarse el alcohol etílico al 70%, pero produce la deshidratación brusca del tejido, dificulta la tinción y fija mal el tejido conectivo. Existen numerosos fijadores que se seleccionan según la tinción que se utilice y es muy útil la planificación con el histopatólogo antes de realizar la toma. En las técnicas de inmunohistoquímica

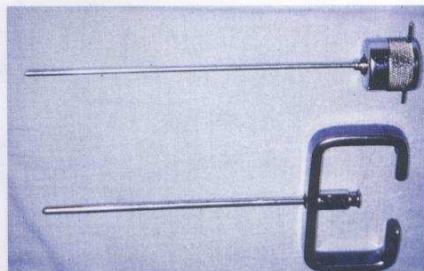


Fig. 4-5. Punción aspiración con aguja fina (PAAF). Adenopatía preauricular. Previa antisepsia de la piel, se fija la lesión con una mano mientras se realiza la punción hasta ella. Una vez en su interior, se aspira generando un vacío.





A



B



C



D

Fig. 4-6. Punción con agujas de lamshidi para lesiones intraóseas de los maxilares (A) del tipo de la displasia fibrosa. B. Trocar rígido con mandril. C. Punzoincisión para entrada del trocar, previa anestesia. D. Cilindros del material obtenido.

suele utilizarse formaldehído tamponado y en los estudios de microscopía electrónica es de elección el glutaraldehído al 3%. El frasco debe estar bien identificado.

Una vez que el tejido está estable es necesaria la inclusión en bloques de estudio para realizar los cortes con micrótopo evitando la formación de pliegues. Para la observación con microscopio óptico, suele incluirse en parafina. Es un procedimiento que lleva unas 24 horas, por

lo que en biopsias intraoperatorias se reemplaza por congelación por nitrógeno líquido. Se elimina así la deshidratación y la inclusión en parafina y se procede al corte directamente. Para microscopía electrónica lo usual es la inclusión en resinas de metacrilato.

Los cortes se realizan con micrótopo, que está provisto de una cuchilla muy afilada y regulable en grosor. Los cortes obtenidos se montan en portaobjetos, luego se eli-

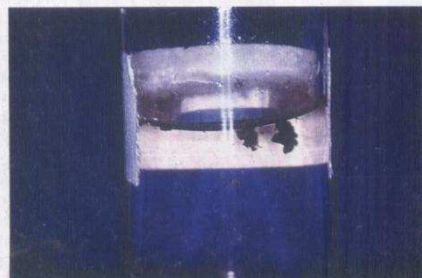


Fig. 4-7. Frasco de boca ancha. Fijador 20 volúmenes mayor que la pieza. Rotulado.

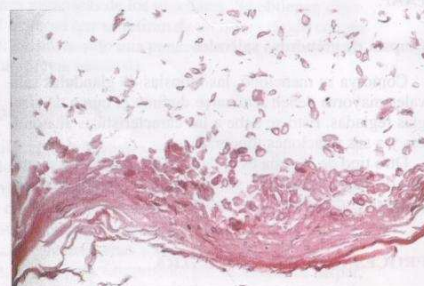


Fig. 4-8. Se aprecian fenómenos autolíticos en el epitelio pavimentoso de cubierta. Se ve pérdida de cohesión celular y goteo de elementos celulares aislados o en grupos de escasas células. H-E,  $\times 200$ .

mina la parafina, se rehidratan, se tiñen con los colorantes seleccionados, se rehidratan y se sellan con un cubreobjetos.

## PROTOCOLO

Acompaña siempre a la muestra. Es uno de los aspectos de mayor responsabilidad del cirujano. Constituye un documento que va a establecer una buena comunicación profesional con el patólogo. Debe incluir los datos de filiación del paciente, la identificación de las muestras, los tratamientos locales o sistémicos que está recibiendo ese paciente, la descripción clínica y macroscópica de la lesión, su localización y un diagnóstico clínico presuntivo. Finalmente, se deberían adjuntar al protocolo los estudios por imágenes que ayuden al patólogo en su diagnóstico.

## INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

Debe incluir los datos de filiación del paciente, una descripción de la macroscopia del tejido recibido y una descripción microscópica, de las que se deducirá un diagnóstico.

**Diagnóstico de certeza:** la observación permite identificar una lesión específica. Si es una patología tumoral, debe describir la extensión de los bordes de la lesión, libres o no de células tumorales, grado de infiltración y malignidad.

**Diagnóstico descriptivo:** no se pueden extraer conclusiones específicas. En estos casos hay que descartar que

la toma de la muestra y su procesamiento se hayan realizado en la forma correcta.

## CONSECUENCIAS POR LA FALTA DE FIJACIÓN TISULAR ADECUADA

Puede producirse autólisis por fijación inicial inadecuada (suero fisiológico durante 72 horas) (fig. 4-8).

Por suerte, estos casos tienden a verse cada vez con menos frecuencia debido a la concientización de todos los participantes en el método. La biopsia es un procedimiento que causa gran inquietud al paciente, crea incertidumbre y finalmente puede concluir en un diagnóstico de gravedad. Es por ello que debemos cumplir con todos los requerimientos indispensables para llevar a cabo el procedimiento y resolver el problema del paciente con la mayor celeridad y eficacia posibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cabrini RL. Anatomía Patológica Bucal. Ed. Mundi; 1980.
- Center for Continuing Dental Education: Advances in the diagnosis and management of oral cancer. UCSF School of Dentistry. Sat May 16, 1992.
- García-Peñín A. Biopsia en cirugía bucal. En: Donado M, editor. Cirugía Bucal. Patología y Técnica. Madrid: Donado M; 1990.
- Grinspan D. Enfermedades de la boca. Ed Mundi; 1970.
- Seoane JM, Aguado A, Suárez JM, De la Cruz A, Esparza G, Cerero R. Técnicas de biopsia en patología bucal II. Test de azul de toluidina. Citología exfoliativa. Punción aspiración con aguja fina. Biopsia ósea. Rev Actual Odontostomatol Esp 1996;45(56,2): 31-8.
- Zarbo RJ, Barnes L, Crissman JD, Gnepp DR, Mills SE. Recommendations for reporting of specimens containing oral cavity and oropharynx neoplasms. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol 2000;31(10):1191-3.



## El laboratorio bioquímico en la clínica estomatológica

### Aplicación de técnicas de biología molecular en el diagnóstico clínico

#### INTRODUCCIÓN

A partir de la identificación de las primeras enzimas de restricción a principios de la década de 1970, la biología molecular comenzó a expandirse vertiginosamente; se desarrollaron numerosas técnicas que, con el tiempo, del campo de la investigación básica fueron trasladándose al diagnóstico clínico. En este capítulo se desarrollan los conceptos básicos relacionados con las técnicas de biología molecular de mayor aplicación en el campo diagnóstico.

#### PCR

##### ¿Qué es la PCR?

A mediados de la década de 1980, K. B. Mullis creó lo que se conoce como PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que permite a partir de una molécula de ácido nucleico generar más de 100.000 millones de moléculas idénticas. El hecho de la sencillez conceptual y el disponer desde hace más de 15 años de todos los elementos necesarios para realizarla aún no deja de sorprender a muchos profesionales.

##### ¿Cuál es la composición del ácido nucleico?

Las moléculas del ácido nucleico están compuestas por cuatro tipos de bases:

- Desoxiadenilato (A)
- Desoxiguanilato (G)
- Desoxicitilato (C)
- Desoxitimidilato (T) [en el caso de RNA, este último es desoxiuridilato (U)]

##### ¿Cómo se complementan estas bases?

Estas bases se complementan de manera que las A se unen a las T (U) y las C a las G. De esta forma, si se dispone de una cadena de ácidos nucleicos (plantilla) y una enzima adecuada, se puede sintetizar la cadena complementaria; una vez finalizada su síntesis, se podría separar ambas cadenas y generar otra cadena complementaria y así sucesivamente.

##### ¿Cuál es el hallazgo de la PCR?

El hallazgo de la PCR es el de utilizar en forma simultánea la cadena complementaria sintetizada como la plantilla para generar moléculas que a su vez serán complementarias a ella, las cuales serán idénticas a la molécula disponible inicialmente.

##### ¿Cuál es la ventaja que se obtiene?

La ventaja que se obtiene de este modo es que luego de cada ciclo en vez de tener una molécula más ( $n+1$ ) de plantilla (*template*), se dispone del doble de moléculas iniciales ( $2n$ ), lo cual determina una amplificación exponencial del material genético de interés.

##### ¿Cuál es la actividad de la polimerasa?

La polimerasa tiene la capacidad de agregar bases complementarias a una cadena determinada de ácidos nucleicos, pero para ello necesita un cebador.

##### ¿Qué es un cebador?

Un cebador (*primer*) es una molécula de alrededor de 20 bases que se une a la plantilla por complementariedad y a partir del extremo del cebador la polimerasa lo elongará agregando las bases complementarias a la molécula de plantilla.

Son secuencias de ácidos nucleicos (AN) (DNA o RNA) marcados en sus extremos en distintas formas (enzimas: fosfatasa alcalina, peroxidasa, beta-D galactosida-

sa, derivados biotinilados, isótopos radiactivos) que amplificarán y/o hibridarán una zona determinada de los genomas DNA o RNA, presente en las muestras clínicas: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina y/o heces, lo cual permitirá su cuantificación por técnicas fotocolométricas clásicas.

### ¿Cuál es el tamaño de los cebadores?

En general tienen un tamaño aproximado de 18 a 25 bases; debe evitarse que contengan secuencias que formen estructuras secundarias internas, como también que contengan secuencias complementarias en sus extremos que permitan la formación de polímeros de cebadores.

### ¿Qué es necesario para que se produzca la reacción?

Para que la reacción tenga lugar es necesario un cebador que se una a la cadena de la plantilla (generará moléculas complementarias) y otro cebador que se una a la molécula complementaria (generará moléculas de plantilla).

### ¿Cómo ocurre el fenómeno de amplificación?

El fenómeno de amplificación no ocurre sobre toda la molécula de plantilla, sino que se produce en una región de éstas acotada por los cebadores; si consideramos la molécula de ácido nucleico como un camino con una longitud de 10 km y los cebadores se unen al kilómetro 3 y al 8, las copias (amplificones) que se generarán en cada ciclo de amplificación serán de 5 km.

### En el diagnóstico clínico, ¿cuánto amplifican las PCR?

La mayoría de las PCR utilizadas en el diagnóstico clínico amplifican entre 200 y 600 pares de bases.

### ¿Qué implica esto?

Esto implica que el producto de la reacción será una molécula de cadena doble con una extensión de 200 a 600 bases de longitud.

### ¿Qué determinan los cebadores?

Los cebadores determinan la especificidad de la reacción de amplificación, ya que para que ésta ocurra ambos cebadores deben unirse a cada una de las cadenas por amplificar.

### ¿Qué ejemplo podemos dar?

Como ejemplo podemos imaginar que cada cebador es una palabra y que amplificarán el texto que se halle entre ellas; ahora, si estas palabras tienen cierta "especificidad", como podrían ser "treponema" y "chancros", sería poco probable que se amplifique un párrafo de un texto de literatura. Además, estas palabras deberán encontrarse entre ellas a una distancia determinada, ya que el ampli-

cón tiene un tamaño esperado, por lo cual con estas dos palabras tal vez se amplifiquen muchos párrafos de libros relacionados con ITS; sin embargo, difícilmente habrá dos con la extensión del libro que estoy buscando. Por último, si esto aún no fuera suficiente, tenemos que considerar que los cebadores son "palabras" de alrededor de 20 letras.

### Para llevar a cabo una reacción, ¿qué debe colocarse en el tubo de reacción?

Para llevar a cabo una amplificación, en el tubo de reacción deberá colocarse:

El DNA que se ha de amplificar (plantilla).  
La polimerasa.

Las bases [como trifosfatos de desoxirribonucleótidos (dNTP)], que son el sustrato de la enzima.

El buffer que establece las condiciones de reacción.  
Los cebadores (dos).

### ¿Cuál es la temperatura óptima de actividad de la polimerasa?

La polimerasa, como toda enzima, tiene una temperatura óptima de actividad; en el caso de la PCR para la cual la enzima que se utiliza con mayor frecuencia es la polimerasa Taq (cuyo nombre deriva de la bacteria (*Thermus aquaticus*), la temperatura óptima es de 72°C (temperatura de extensión). Luego de realizarse la síntesis de la primera cadena, debe producirse la separación para permitir la síntesis de la segunda cadena; para ello se eleva la temperatura a 95°C (temperatura de desnaturalización).

### ¿Qué es necesario antes de iniciar el segundo ciclo?

Antes de iniciar el segundo ciclo de amplificación es necesario que los cebadores se unan a las moléculas de la plantilla; para esto se disminuye la temperatura a un rango que oscila entre 50 y 60°C (temperatura de hibridación [annealing]), lo cual depende de la composición de bases del cebador.

### ¿Cuántas veces se repite este ciclo?

Este ciclo se repite entre 30 y 40 veces, al cabo de las cuales en el caso de que originalmente hubiera estado presente la molécula de plantilla, se dispondrá de miles de millones de copias de un segmento, acotado por los cebadores, de la molécula inicial (amplificones).

### ¿Qué se implementa para determinar si la reacción ocurrió?

Para determinar si la reacción ocurrió (es decir, si el DNA buscado se hallaba en la muestra original), se puede correr un gel de agarosa, el cual es un soporte en el que los amplificones se desplazan en presencia de un campo eléctrico, donde se observa, en presencia de bromuro



de etidio y transiluminando con luz ultravioleta, si se hallan presentes moléculas del tamaño esperado (fig. 5-1).

### ¿En qué otra forma puede revelarse la amplificación?

La amplificación también puede revelarse mediante una reacción de enzimoimmunoensayo (EIA), con el empleo de un cebador de captura unido a una microplaca y estreptavidina conjugada. Para esto, durante la amplificación debe utilizarse un cebador biotinilado.

## RT-PCR

### ¿Qué se debe hacer debido a la inestabilidad del RNA, antes de amplificarlo?

Debido a su inestabilidad, antes de amplificarlo, el RNA se debe retrotranscribir. Para ello, una vez extraído, se lleva a cabo la reacción en presencia de la enzima transcriptasa inversa (RT), bases (como trifosfatos de desoxirribonucleótidos), buffer y un cebador, durante 45 a 90 min, a 42°C (AMV), 37°C (MMLV) o 60°C (Tht).

### ¿De qué origen puede ser la enzima?

La enzima puede ser de diferentes orígenes; las de uso más corriente son:

AMV (virus de la mieloblastosis aviar)

MMLV (virus Moloney de la leucemia murina)

### ¿Qué generan?

Generan una cadena de DNA complementario (cDNA) a la molécula de RNA que actúa como plantilla.

### ¿Qué se utiliza en la actualidad?

En la actualidad también se utiliza la DNA polimerasa *Thermus thermophilus* (Tht) que además posee actividad retrotranscriptasa, la cual se activa utilizando manganeso en lugar de magnesio. El cebador para utilizar durante la retrotranscripción puede ser específico para el RNA que se quiere retrotranscribir (incluso puede ser el mismo que se utilice durante la PCR), como también puede ser un *random hexamer*.

### ¿Qué es el *random hexamer*?

Es una mezcla de cebadores con todas las combinaciones posibles de seis bases; de este modo se retrotranscribe todo el RNA que se encuentre en la muestra y luego durante la PCR se establece la especificidad de la amplificación con los cebadores.

### ¿Existe otra opción?

Una tercera opción es utilizar "oligo(dT) primers", ya que la mayoría de los RNA tiene en uno de sus extremos

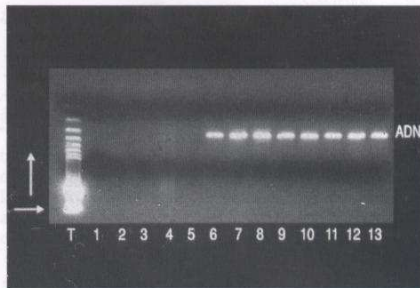


Fig. 5-1. Observación de resultados sobre gel de la reacción en cadena de la polimerasa. En T, corrida de testigos. En 1 a 5, resultados negativos. De 6 a 13, resultados positivos de las muestras analizadas.

un conjunto de adenosinas consecutivas, el oligo(dT) se une a ellas, se lleva a cabo la retrotranscripción y luego, como en el caso de los *random hexamer*, se realiza la amplificación con cebadores específicos.

## NESTED PCR

### ¿Qué es la *nested PCR*?

La *nested PCR* (PCR interna o anidada) consiste en realizar una PCR a partir del producto de una PCR previa.

### ¿Cuál es su utilidad?

Su utilidad se halla en la posibilidad de aumentar la sensibilidad de la reacción; pero además puede emplearse como método de tipificación; por ejemplo, la primera PCR se realiza con cebadores para un agente etiológico determinado.

### ¿Qué se realiza para subtipificar?

Para subtipificar, en tubos de reacción separados se realiza la *nested PCR* con cebadores específicos para cada subtipo (p. ej., tipificación de HPV, HCV). Por lo general se toma un pequeño volumen de la primera reacción de PCR (1-2  $\mu$ L) y se coloca en el tubo de reacción de la *nested PCR*.

### ¿Se realizan mezclas de todos los reactivos?

Las mezclas (*mixes*) de reacción contienen varios reactivos, los que se encuentran en un volumen de reacción de 20 a 100  $\mu$ L, lo cual implica tener que pipetear volúmenes del orden del microlitro con el consecuente error que esto conlleva. Por lo tanto, en la práctica se realizan mezclas de todos los reactivos, para varias reacciones, y luego se agrega a la muestra de DNA que se ha de amplificar el volumen de mezcla correspondiente.



**¿La polimerasa siempre se provee con el buffer?**

La polimerasa siempre se provee con el buffer correspondiente para utilizar durante la amplificación; es importante informarse si contiene magnesio para considerarlo en el momento de determinar la concentración final de magnesio en la reacción.

**¿Es importante la concentración de magnesio?**

Es un factor importante que condiciona el rendimiento de la Taq polimerasa.

**¿Qué ocurre si falta magnesio o si está en exceso?**

La enzima es inactiva si el magnesio se encuentra en defecto y en caso de hallarse en exceso afecta la fidelidad de la enzima, con lo que aumenta la tasa de amplificación inespecífica. Por lo tanto, es importante considerar que la plantilla de DNA, los dNTP y los agentes quelantes modifican la concentración de magnesio libre.

**¿Cuál es el rango de la concentración final de magnesio utilizado?**

El rango de concentración final de magnesio generalmente utilizado es de entre 1,5 y 2,5 mM. En caso de que se realice una RT-PCR, debe considerarse la concentración de magnesio que se "arrastra" de la retrotranscripción, ya que la concentración en esta reacción es de 3 a 10 mM.

**¿Cuál es el valor de homogeneizar la solución de magnesio?**

Es importante homogeneizar la solución de magnesio antes de utilizarla, ya que cuando se congela se forman gradientes de distinta concentración.

**¿Una cantidad mayor de enzima garantiza una amplificación mejor?**

Se utilizan 25 mU/μL de reacción; una cantidad mayor de enzima no garantiza una amplificación mejor, por el contrario induce a la generación de productos inespecíficos, así como a la de amplificadores degradados debido a la actividad exonucleasa intrínseca de la polimerasa.

**¿Qué gama de polimerasas termoestables tenemos?**

En la actualidad existe una variada gama de polimerasas termoestables provenientes de diferentes microorganismos, que varían en su fidelidad, actividad específica, etc. (Taq, Tht, *Thermococcus litoralis* (Tli), *Thermus flavus* (Tfl).

**¿De qué depende la Tm (temperatura de desnaturalización) de cada cebador?**

Cada cebador tiene una Tm (temperatura de *melting* [de desnaturalización]) según su composición nucleotídica; ésta determina la temperatura de hibridación (*annealing*).

Es importante que la de ambos cebadores se encuentren dentro de un rango aproximado de 5°C, para evitar así la utilización de una temperatura de hibridación excesivamente baja para uno de los cebadores (el de mayor Tm).

**¿Cuál es el rango de la concentración final de cada cebador?**

La concentración final de cada cebador en la reacción varía en un rango de 0,25 a 1 μM (se recomienda separar los cebadores en alícuotas para stock en una concentración de entre 20 y 50 μM).

**¿Cuál es la concentración final de nucleótidos en la amplificación?**

La concentración final de nucleótidos utilizada en la amplificación es de 40 a 50 μM de cada una de las bases.

**¿Cuál es la concentración final de nucleótidos para la retrotranscripción?**

La concentración final de nucleótidos para la retrotranscripción de 200 a 250 μM. (se recomienda dividir en alícuotas los desoxinucleótidos para stock en una concentración de entre 0,2 y 1,0 mM de la mezcla de los cuatro).

**Realizada la estandarización, ¿de qué depende el éxito de la amplificación?**

Una vez que los demás componentes de la reacción se hallan estandarizados, el éxito de la amplificación depende de la cantidad y de la calidad de la plantilla. En el diagnóstico clínico, la cantidad de plantilla en general es un factor desconocido, por lo cual es importante centrar la atención en la calidad del DNA que se ha de amplificar.

**¿Qué inhibidores enzimáticos deben reducirse o eliminarse antes de proceder a la amplificación?**

Debe considerarse que sales, proteasas, solventes orgánicos y el etanol (utilizados durante la extracción del ácido nucleico) son inhibidores enzimáticos; por lo tanto, se deben eliminar o reducir su presencia al máximo antes de proceder a la amplificación.

**¿Qué ocurre si se necesitan más de 40 ciclos?**

Un axioma de la amplificación por PCR dice: "Si necesitas más de 40 ciclos para realizar una amplificación, estás en problemas."

**¿No es que a mayor número de ciclos, mayor es el poder de la amplificación?**

A mayor número de ciclos, mayor es el poder de amplificación y por lo tanto mayor es la sensibilidad de la técnica; sin embargo, a medida que la reacción transcurre, la polimerasa se deteriora debido a la exposición a la



temperatura de desnaturalización, lo cual además de mermar la actividad de la enzima genera productos secundarios lo cual resulta en un *smear*.

#### ¿Qué valor tiene la temperatura de hibridación?

La temperatura de hibridación (*annealing*) es fundamental durante el proceso de amplificación y se halla condicionada por la *Tm* de los cebadores.

#### ¿Qué ocurre con una hibridación alta?

Una hibridación alta ( $> 60^{\circ}\text{C}$ ) minimiza la unión inespecífica de los cebadores, reduce la dimerización de cebadores y reduce el tiempo de amplificación.

#### ¿Cuál debe ser la temperatura de hibridación?

La temperatura de hibridación debe ser igual o  $5^{\circ}\text{C}$  menor que la *Tm* de los cebadores; a temperaturas mayores, el cebador no se une a la plantilla y a temperaturas menores puede unirse de manera inespecífica.

#### ¿De qué depende la *Tm* de los cebadores?

La *Tm* de los cebadores depende de la composición nucleotídica de éstos, de su tamaño y de la fuerza iónica en la reacción.

#### ¿Qué estrategia se puede utilizar?

Una estrategia utilizada consiste en realizar los primeros 5-10 ciclos a una temperatura de hibridación  $5^{\circ}\text{C}$  debajo de la *Tm* y luego los restantes ciclos a la *Tm*; de este modo, en los primeros ciclos se intenta aumentar la cantidad de plantilla y luego se aumenta la astringencia (especificidad) de la reacción.

#### ¿De qué depende el tiempo de cada temperatura?

El tiempo de cada temperatura (extensión, desnaturalización, hibridación) dependen del termociclador utilizado; por lo tanto, deberán adaptarse los protocolos al que se dispone. El tiempo de extensión también depende en forma proporcional del tamaño del fragmento que se ha de amplificar.

### PCR CUANTITATIVA

#### Sobre la base de la metodología PCR, ¿existen técnicas que permitan determinar la concentración de la plantilla en la muestra?

Sobre la base de la metodología original de PCR se han desarrollado diferentes técnicas que permiten determinar la concentración de la plantilla en la muestra de interés. Existen dos modelos generales de cuantificación.

#### ¿Cuáles son esos modelos?

Competitivo y no competitivo.

##### A. ¿Cuál es el fundamento del método competitivo?

El fundamento del método se basa en agregar un control interno de amplificación (CI), que es un ácido nucleico inespecífico de concentración conocida, que durante la reacción competirá con la plantilla de interés, y solo se amplificará aquel que inicialmente se hallaba en mayor concentración.

#### ¿En qué concentración se amplificarán los dos?

Solo se amplificarán los dos cuando la concentración de ambos sea similar (diferencia  $< 0.5 \log 10$ ); al final de la reacción podrán visualizarse ambos amplicones, ya que el control interno genera un amplicón de menor tamaño. La concentración de la muestra desconocida será aquella correspondiente al CI en la reacción en la que ambos se amplifiquen.

##### B. ¿Qué ocurre en el método no competitivo?

En este modelo, el CI será coamplificado con la plantilla de interés; al final de la reacción, ambos amplicones se revelan de modo diferencial y a partir de la señal obtenida por el CI (cuya concentración es conocida) puede calcularse la del templado.

#### ¿Cuáles son las condiciones de la reacción?

Las condiciones de la reacción deben ser tales que el CI y la plantilla de interés **no** compitan durante la amplificación; así se evita la interferencia de la amplificación entre ellos.

#### ¿Cómo se logra?

Esto se logra con la realización de un número reducido de ciclos y con la colocación de reactivos en exceso. Las reacciones cuantitativas competitivas tienen un rango de linealidad, fuera del cual ocurre la interferencia y se desvirtúa el fundamento del método.

#### ¿Qué se hace para evitar una diferencia en la eficiencia de la amplificación?

Para evitar una diferencia en la eficiencia de la amplificación, el CI, que es una molécula quimérica (producto de la ingeniería genética), para amplificarse utiliza los mismos cebadores que la molécula de la plantilla de interés y que tiene el mismo tamaño; solo se diferencia de la plantilla en la secuencia interna.

#### ¿Qué genera la amplificación por PCR?

La amplificación por PCR genera alrededor de  $10^{12}$  moléculas de amplicones, los cuales se hallan en  $100 \mu\text{L}$ .



de reacción (alrededor de 10 mil millones por microlitro); para tener una idea de lo que significa, si esto se diluyera en una piscina olímpica (50 m × 25 m × 2 m), en 100 µL del agua de la piscina se hallarían 400 amplicones.

#### ¿Qué podemos hacer para prevenir la contaminación?

Para prevenir la contaminación se han descrito numerosas reglas; algunas de ellas son:

##### A. Separación de áreas:

#### Para la realización de reacciones de amplificación, ¿cuántas áreas se aconseja disponer?

Para la realización de reacciones de amplificación se aconseja disponer de tres áreas separadas.

#### ¿Qué se dispone en la primera?

Solo se disponen reactivos; no deben manipularse muestras biológicas ni productos de amplificación. En esta área los reactivos se dividen en alícuotas y se preparan mezclas (*mixes*).

#### ¿Qué se procesa en la segunda?

En la segunda área se procesan las muestras en análisis, se extraen los ácidos nucleicos y, en el caso que corresponda, se retrotranscriben. No deben introducirse productos de amplificación; en esta área se encuentran las enzimas, las cuales se agregan a las mezclas en el momento de utilizarlas y de este modo se evita tener que regresar a la primera área.

#### ¿Qué se lleva a cabo en la tercera?

En la tercera área se lleva a cabo la reacción de amplificación y su manipulación, así como la visualización de los amplicones mediante un gel de agarosa o una reacción de EIA.

#### ¿Cómo es el tránsito entre las áreas?

El tránsito entre las áreas debe ser unidireccional de la primera hacia la tercera; debe evitarse la circulación en el sentido contrario.

#### ¿Qué debe disponerse en cada una de ellas?

En cada una debe disponerse de un conjunto de pipetas, guantes, *tips* y todos los reactivos necesarios. Por ejemplo, es de utilidad colocar el stock de guantes y *tips* en la primera área y cada vez que se inicia el proceso de amplificación se toman cajas de guantes y de *tips* y se llevan a la segunda área y cuando se deba realizar la amplificación, se lleva una de las cajas de guantes y los *tips* a la tercera área; de este modo se evita el riesgo de estar en el área de amplificación y de tener que ir a una de las otras a buscar material.

##### B. Alícuotas de reactivos:

#### ¿Cuál es el valor en caso de que se presente contaminación?

Esto permite descartar las alícuotas de reactivo en uso, en caso de que haya contaminación. En general las enzimas no se separan en alícuotas debido a que por su viscosidad no resulta práctico.

##### C. Guantes descartables

#### ¿Cada cuánto deben cambiarse los guantes?

Los guantes deben cambiarse con cierta frecuencia con la finalidad de evitar la transferencia de DNA, con la consecuente contaminación por *carryover*, y la generación de resultados falsos positivos. Se recomienda el cambio de guantes luego de abrir la heladera, de tocar material que pueda estar contaminado o simplemente entre las diferentes fases del procesamiento de las muestras. Hay que considerar que el valor de una caja de guantes es menor que el de una sola reacción de PCR y que, si se observa contaminación, en el mejor de los casos deberá repetirse y puede significar el informe de un resultado equivocado. También es útil utilizar guardapolvos diferentes en cada área, individualizados de modo que no puedan mezclarse.

##### Controles:

#### ¿Cuándo es necesario incluir controles y cuántos?

Es necesario incluir controles desde el inicio del procesamiento de las muestras. La cantidad de controles depende de la prevalencia de las muestras que se procesen. En muestreos con alta prevalencia de positividad debe incrementarse el número de controles negativos.

#### ¿Cuándo se incluyen los controles positivos?

Los controles positivos se incluirán al final de las muestras.

#### ¿De qué manera es conveniente distribuir los controles negativos?

Es conveniente distribuir los controles negativos entre las muestras desconocidas. Como control negativo es aconsejable utilizar un suero, en lugar de agua u otra sustancia. También es conveniente disponer de una "DNAteca" de RNA y DNA extraídos, así como cDNA retrotranscritos con la finalidad de poder evaluar, en caso que los controles positivos no amplifiquen, cuál es el reactivo que no está funcionando.

### REVISIÓN DE TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR (BM) APPLICABLES AL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS)

#### ¿Cuándo se determinó la estructura del DNA?

En 1953, James Watson y Francis Crick lograron determinar la estructura del ácido desoxirribonucleico



(DNA), una de las realizaciones más extraordinarias de la inteligencia humana.

### ¿Cuál es la constitución de la molécula de DNA?

En la constitución de la molécula de DNA intervienen cuatro nucleótidos diferentes, que codifican un repertorio de información tan amplio y universal como para poder incluir en él la programación de todas las formas de vida hasta hoy conocidas.

### ¿Qué cantidades de DNA se pueden detectar?

La BM desarrolló técnicas que permiten detectar cantidades mínimas de ácidos nucleicos (AN). Inicialmente se obtuvieron sondas de AN por clonado en bacterias, de *Escherichia coli* por ejemplo, que puede tener pequeñas porciones de dsDNA (ds: *double strand*, doble cadena) extranúcleo, denominadas plásmidos, que se replican con independencia del DNA cromosómico, lo cual permite por ingeniería genética la producción de AN con secuencias predeterminadas para amplificar porciones del genoma en estudio.

### ¿Cuál es el valor de la PCR?

Con la introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se alcanzó una capacidad mayor de amplificación de secuencias específicas, con el consecuente mayor nivel de sensibilidad, combinándose con posteriores hibridizaciones cuando se necesita mayor especificidad.

La PCR, técnica de amplificación *in vitro*, es más rápida y sencilla que el clonado. A partir de una molécula de DNA o de su copia cDNA se obtienen millones de copias de uno de sus fragmentos, lo cual permite disponer de una cantidad suficiente para analizar lo amplificado con metodología clásica.

### ¿La metodología molecular mejora los diagnósticos?

La metodología molecular mejora los diagnósticos por su sensibilidad, su especificidad, su reproducibilidad y/o al permitir diagnósticos difíciles de realizar por:

**Cultivos celulares** (HSV, HIV, *Chlamydia*)  
**Bacteriológicos** (*Haemophilus*, gonococos)  
**Microscopía electrónica** (treponemas)

### ¿Qué permite la metodología molecular?

La metodología molecular permite la detección del antígeno (Ag); son los métodos que facilitan la detección de Ag, referidos como "patrón oro" (*gold standard*), con ventajas sobre la detección de anticuerpos específicos (Ac) tanto del tipo IgG, IgM o IgA por ELISA o RIA.

### ¿Cuál es el valor del Ag?

La detección del Ag permite determinar un proceso infeccioso en actividad; los Ac difícilmente facilitan la di-

ferenciación entre enfermedad, infección o colonización, es decir, si la persona *tiene* o *tuvo* la enfermedad y si la superó.

### ¿Con qué comienza la aplicación de técnicas de metodología molecular?

La aplicación de técnicas de metodología molecular comienza con la producción de oligonucleótidos (ON) sintetizados con secuencias conocidas para amplificar ácidos nucleicos (AN) de una zona determinada del genoma por investigar, acoplándose los ON a las secuencias complementarias de los AN: adenina-timina, unidos por un doble puente de hidrógeno y citidina-guanina, unidos por un triple puente.

## PRINCIPIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

### ¿Qué información básica nos brinda la biología molecular?

Que la información genética de los microorganismos está en sus AN, es decir su DNA o su ácido ribonucleico (RNA). Los genomas virales consisten en DNA o RNA donde los AN pueden ser de cadena única (ss: *single strand*) o de cadena doble (ds). Los genomas de los agentes infecciosos más evolucionados tienen dsDNA.

### ¿Cómo se consigue la separación de las cadenas de DNA?

El DNA en su estado ds es muy estable; la separación de sus dos cadenas se consigue por calentamiento sobre su punto de fusión (95°C), proceso denominado desnaturalización, que se obtiene con el aumento del pH y/o la reducción de la concentración de sales del medio donde fisiológicamente está el dsDNA.

### ¿Qué ocurre en estas condiciones?

En estas condiciones, la desnaturalización produce cadenas únicas de AN que se combinan con AN producidos en forma sintética: cebadores, con una secuenciación complementaria exacta y se juntan de manera específica, para formar moléculas dobles por aparear las bases de los AN.

### ¿Quiénes realizan esta complementación?

Como se mencionó, esta complementación la realizan adenina (A)//(T)timina y citosina (C)//guanina. En los casos de DNA-RNA o RNA-RNA, los dúplex de (A) se hacen con uracilo.

### ¿Cuál es el material de partida para la PCR?

El material de partida para la PCR es una secuencia marcada (predeterminada) del DNA que se investiga. Si el agente etiológico por determinar es RNA, luego de su extracción, el primer paso es tratarlo con la enzima transcriptasa inversa para obtenerlo como DNA.



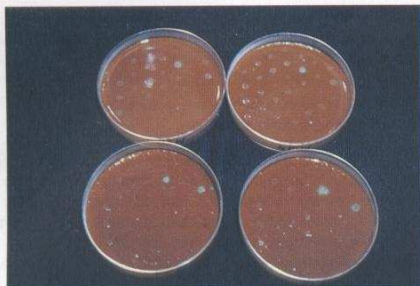


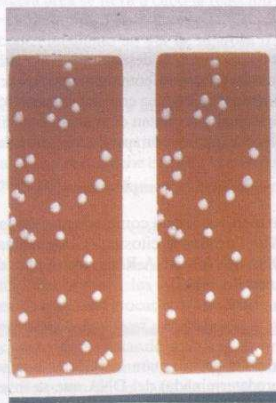
Fig. 5-2. Cultivo de Thayer-Martin en placa de Petri.

### ¿Qué se hace?

Se desnaturaliza el dsDNA en un termociclador por calentamiento (en general a 95°C, inicialmente 60 segundos); entonces los cebadores no codificantes (*antisense*) complementan cadenas en el lugar deseado de la secuencia marcada del DNA en estudio y comienzan las ampliificaciones con gran estabilidad de los productos obtenidos.

### ¿Cómo se continúa?

Se continúa con ciclos de 55°C, de 30 segundos, y se extiende la cadena hasta completar la zona marcada para su ampliación por la acción de la enzima obtenida de la Taq polimerasa. Continúan ciclos con cebadores no codificantes y codificantes (*sense*) en forma sucesiva a 72°C, de 90-240 segundos. Se completan 30 a 40 ciclos, que llevan a una ampliación mínima de  $10^9$ .

Fig. 5-3. Morfología de colonias de *N. gonorrhoeae* en medio de Thayer-Martin en soportes rectangulares.

### ¿Cómo se hacen las ampliaciones?

Todas las ampliaciones se hacen por duplicado.

### ¿Qué incluyen?

Incluyen controles negativos que no tienen DNA y los controles positivos con mezclas de DNA de tres plásmidos que contienen fragmentos clonados de la zona del gen por marcar (*gene target*).

### ¿Qué se utiliza para detectar los productos de la ampliación?

Para detectar los productos de la ampliación obtenida por PCR se utilizan microcubetas que tienen ON de captura y la técnica finaliza mediante la lectura colorimétrica, que es proporcional al antígeno (parte marcada del DNA del gen) amplificado.

## El laboratorio bioquímico en el diagnóstico de las infecciones

### ACTINOMICOSIS (*ACTINOMYCES*)

*Actinomyces* es un género de microorganismos anaerobios grampositivos con características baciliformes filamentosas, que **no esporulan**. Esto permite diferenciarlos del género *Clostridium*, que son formadores de esporas.

Entre las especies cabe mencionar *A. israelii*, *A. odontolyticus*, *A. naeslundii*.

Estos microorganismos son parte de la flora normal de la boca y del tracto genital femenino y producen infecciones "**oportunistas**".

Se solicita:

- Observación microscópica por campo oscuro ( $\times 400$ ). Muy útil en periodontitis juvenil.
- Examen bacterioscópico por coloración de Gram.
- Cultivo en medio anaerobio (metronidazol).

Serología:

- ID.
- IFD.

### BIBLIOGRAFÍA

Lambert RF Jr, Brown JM, Georg LK. Identification of *Actinomyces israelii* and *Actinomyces naeslundii* by fluorescent antibody and agar gel diffusion techniques. J Bacteriol 1967;94:1287.

### ANGINA GONOCÓCICA

Agente etiológico: *Neisseria gonorrhoeae* (figs. 5-2 a 5-4).  
Coloraciones: Azul de metileno  
Gram



### Cultivo específico de Thayer-Martin

Existe flora bacteriana mixta, por ejemplo *Acinetobacter* y/o *Moraxella*, gramnegativas que en el examen directo pueden confundirse con *N. gonorrhoeae*.

Aumenta la certeza con la realización de pruebas de fermentación de azúcares (glucosa, maltosa, lactosa y sacarosa) y confirmaciones inmunológicas mediante anticuerpos monoclonales.

### Detección in vitro de resistencia antimicrobiana mediada por plásmidos

*Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilasa (PPNG): son cepas resistentes a la penicilina y las ampicilinas por la enzima betalactamasa que hidroliza estos antibióticos, inactivándolos. La detección de producción de betalactamasa puede realizarse por:

Método acidimétrico, que utiliza un indicador de pH que indica aumento de acidez por el clivaje del anillo betalactámico de la penicilina o la ampicilina.

Método yodométrico, que detecta un cambio de color causado por la reducción del yodo por el ácido peniciloico proveniente de su hidrólisis.

Método cromogénico de la cefalosporina; también detecta, como el yodométrico, un cambio de color luego de la hidrólisis del anillo betalactámico.

*N. gonorrhoeae* resistente a la tetraciclina (TRNG): plásmido determinado por su habilidad de crecer en un medio que contenga 10 mg de tetraciclina por litro de cultivo.

### Exámenes especiales

Reacción en cadena de la ligasa (LCX): es la reacción de referencia, cumple con los criterios del *gold standard*. Produce la amplificación genómica, catalizada por la enzima ligasa y puede detectar antígeno gonocócico en orina con dos horas de retención.

### Recciones de laboratorio de menor a mayor complejidad

1. Coloraciones: azul de metileno.  
Gram.  
Más de 5 PMN (neutrófilos polimorfonucleares) por campo (x400) con diplococos intracelulares o sin éstos establecen el diagnóstico.
2. Cultivo de Thayer-Martin o similar (en mujeres, las coloraciones de material obtenido del tracto genital inferior pueden confundir con *Acinetobacter* o *Moraxella*), por lo que es necesario el cultivo.
3. En aislamientos, cuando clínicamente corresponda determinar actividad de betalactamasa.
4. Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) antimicrobiana.
5. LCX (reacción en cadena de la ligasa).

### ANGINA DE VINCENT O GINGIVITIS DE VINCENT O ASOCIACIÓN FUSOESPIRILAR

Es una gingivitis aguda ulcerosa y necrosante, cuya etiología es una bacteria no formadora de esporas, con

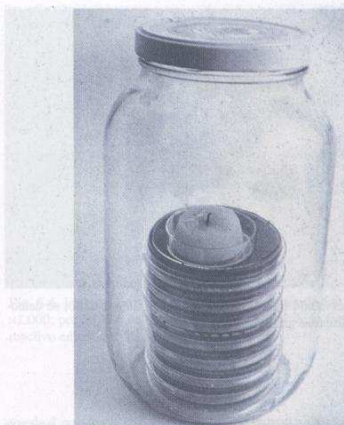


Fig. 5-4. Cultivo anaerobio de *N. gonorrhoeae* en laboratorios que no disponen de estufas reguladas con anhídrido carbónico.

localización anatómica en la boca, de la familia Fusobacterium, a la que pertenecen, entre otras especies: *Fusobacterium necrophorum* y *Treponema refringens*.

Para su diagnóstico se solicita:

- Observación microscópica por campo oscuro.
- Coloración de Gram: en la angina de Vincent, el informe indicará bacilos gramnegativos.
- Cultivo en medio anaerobio.
- HPLC; en caso de que exista asociación fusoespirilar, se obtiene una concentración elevada de ácido butírico.

### BIBLIOGRAFÍA

- Alexander AD. Manual of Clinical Immunology. 2<sup>nd</sup> ed. Rose and Friedman, editors. Washington DC: American Society for Microbiology; 1980.
- Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. New York: Academic Press; 1977.
- Morgenstein AA, Citron DM, Finegold SM. New medium selective for *Fusobacterium* species and differential for *Fusobacterium necrophorum*. J Clin Microbiol 1981;13:666-9.

### ANGIOMATOSIS BACILAR

Su forma crónica se conoce con el nombre "verruca peruana".

Agente etiológico: *Bartonella henselae*, una alfa proto-bacteria.

Gramnegativa. En su clasificación anterior se denominaba *Rochalimaea henselae*.

Vector más común: gatos.

Se solicita:



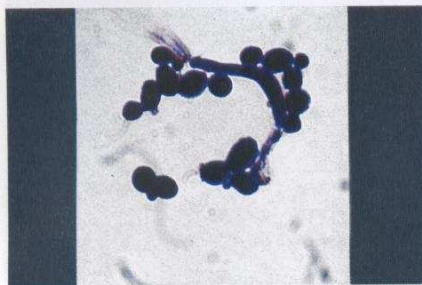


Fig. 5-5. Observación microscópica del material en estudio; se detectan hifas esporuladas gramnegativas.

En sangre, de rutina: hemograma y bilirrubina, por ser característica la anemia hemolítica.

En la fase febril septicémica: hemocultivos específicos seriados, mínimo tres muestras/día por ser microorganismos difíciles de cultivar.

Exámenes especiales, donde se justifique epidemiológicamente por su prevalencia.

- En suero y LCR: se solicita detección de Ac IgM e IgG, anti *B. henselae* por ELISA.
- También en suero y LCR: se solicita PCR para DNA específico de *B. henselae*.

#### ESPECIES DE *ASPERGILLUS*

Exámenes utilizados en sangre:

- ELISA IgG, IgM, IgA, IgE específicas (por la sintomatología alérgica: ABPA, alergia por aspergilosis broncopulmonar; también se solicita IgE total).
- LA.
- ID.

#### Exámenes especiales

- IB; da una banda en 100 kD (este examen es útil en LCR).
- RAST.
- Cultivo micológico para especies de *Aspergillus*.

Se pueden detectar galactomananas antigénicas de especies de *Aspergillus* en orina en la aspergilosis.

#### BIBLIOGRAFÍA

- de Repentigny L, Reiss E. Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1984;6:301-12.
- Patterson TF, Minitier P, Patterson JE, Rappaport JM, Andriole VT. *Aspergillus* antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1995;171:1553-8.

Verweij PE, Stynen D, Rijs AJMM, De Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFGM. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:1912-4.

#### CANDIDIASIS

Para el diagnóstico de la candidiasis oral, se solicita:

- I. Bacterioscópico directo para *Candida*.
- II. Cultivo semicuantitativo de *Candida albicans*.

En el bacterioscópico, el frotis se colorea por el método de Gram o azul de metileno. Es significativo si *C. albicans* es la flora predominante.

El cultivo debe solicitarse en un medio específico, Sabouraud o similar. Tiene significación si se obtiene desarrollo por lo menos hasta el tercer repique (técnicamente se informa desarrollo hasta tercera estría (fig. 5-5)).

Otra forma de detectar *C. albicans* es por su composición antigénica, en especial por los hidratos de carbono de su pared celular, constituida en una proporción importante por mananos, hidratos de carbono ricos en manosa, que dan reacciones positivas (reactividad) con anticuerpos específicos contra *C. albicans* que utiliza el laboratorio como reactivo. Dentro de estos controles, se solicitan los siguientes análisis para *C. albicans*:

- LA (considerar clínicamente útiles títulos iguales o mayores de cuatro).
- ELISA.
- RIA.

Los estudios hasta aquí mencionados pueden detectar el agente etiológico (DNA) o parte de sus antígenos en sangre, orina, esputo y/o saliva; son más útiles que las reacciones serológicas, porque el título de anticuerpos específicos contra *C. albicans*, aun en infectados, en general es bajo, de modo que resulta dificultoso diferenciar colonización de infección o de sepsis por *C. albicans*.

Las reacciones serológicas son útiles para conocer la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.

#### Serología para *C. albicans*

La CIE y la ID tienen cierta utilidad en inmunocompetentes. No sucede lo mismo en inmunocomprometidos, que prácticamente no tienen respuesta de Ac o es muy escasa para reconocer nuevos agentes etiológicos.

La IFI IgM específica, pese a cruzar con anticuerpos antiblastoconidios, confirma la sepsis por *C. albicans*.

#### Exámenes especiales para *C. albicans*

Justificables en candidiasis crónica con atrofia oral.

IB para p32 y p65 kD.

PCR para amplificar su DNA. La amplificación del antígeno ribosómico de *C. albicans* se realiza por amplifi-



cación con PCR seguida por RFLP (polimorfismo de longitud del fragmento de restricción).

Moab (anticuerpos monoclonales) contra antígenos de membrana y citoplasmáticos, en particular en estudios de investigación que serotipifiquen.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barchiesi F, Hollis RJ, McGough DA, Scalise G, Rinaldi MG, Pfaller MA. DNA subtypes and fluconazole susceptibilities of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;20:634-40.
- de Repentigny L, Kuykendall FW, Chandler FW, et al. Comparison of serum mannan, arabinitol, and manose in experimental disseminated candidiasis. *J Clin Microbiol* 1984;19:804-12.
- Gutiérrez J, Maroto C, Piédrola G, Martín E, Pérez JA. Circulating *Candida* antigens and antibodies: useful markers of candidemia. *J Clin Microbiol* 1993;31:2550-2.
- Kaufman L. Serodiagnosis of fungal diseases manual of clinical immunology. 2<sup>nd</sup> ed. Rose and Friedman, editors. Washington DC: American Society for Microbiology; 1980.
- Meckstroth KL, Reiss E, Keller SW, Kaufman L. ELISA detection of antibodies and antigenemia in leukemia patients with candidiasis. *J Infect Dis* 1981;144:24-32.

## CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Prevalencia en la población adulta: mayor del 60%.

Se solicita:

Detección Ag CMV.

- En sangre (se detectan sobre todo en neutrófilos y linfocitos) (fig. 5-6).
- Por cultivo celular:
  - En orina (es más sensible que en sangre, en especial en niños).
  - En LCR.
  - En líquido de lavado broncoalveolar.

## Serología

- EIA IgM-CMV.
- RIA IgM-CMV.

## Exámenes especiales

IB para CMV en sangre.

PCR para CMV. La amplificación de su DNA en sangre periférica es una prueba de infección activa.

La PCR para CMV puede solicitarse en cualquiera de los materiales biológicos mencionados.

El CMV es una de las causas más importantes de infección en el trasplante de órganos sólidos o de médula ósea. Para prevenir la enfermedad por CMV en los pacientes de alto riesgo se han realizado estudios que demuestran una ventaja potencial del uso del tratamiento combinado de aciclovir (ACV) más ganciclovir (GCV) o valaciclovir (VCV) y gammaglobulina hiperimmune (CMVlg). En el grupo de alto riesgo sin profilaxis, la expectativa de enfer-

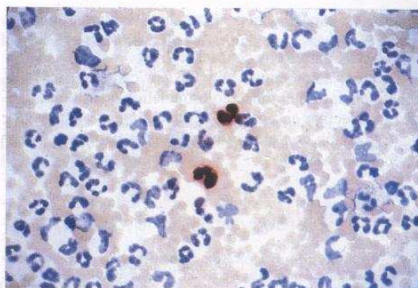


Fig. 5-6. Frotis enriquecidos en neutrófilos, observación microscópica  $\times 1.000$ ; por ELISA se determina (parte central de la figura) Ag CMV reactivo en neutrófilos.

medad ronda el 55-60%. Con el tratamiento combinado, este porcentaje se limita al 19%, y aun cuando ocurre, la enfermedad es leve y de fácil control.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adler SP, et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis* 1995;26:171.
- Fish KN, Soderberg-Naucler C, Mills LK, Stenglein S, Nelson JA. Human cytomegalovirus persistently infects aortic endothelial cells. *J Virol* 1998;72:5661-8.
- Mastroianni CM, et al. Detection of cytomegalovirus matrix protein (pp65) in leukocytes of HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy. *J Med Virol* 1994;44:172-5.
- Revello MG, et al. Diagnosis of human cytomegalovirus infection of the nervous system by p65 detection in polymorphonuclear leukocytes of cerebrospinal fluid from AIDS patients. *J Infect Dis* 1994;170:1275-9.
- Soderberg C, Larsson S, Rozell BL, et al. Transplantation 1996; 27(61):600-9.
- Soderberg C, Sumitran-Karuppan S, Ljungman P, Moller E. Transplantation 1996;27(61):594-600.

## COXSACKIEVIRUS

El coxsackievirus (CV) es un enterovirus que se clasifica en dos grupos: A (CA) y B (CB). Pueden afectar el sistema nervioso central, el músculo esquelético, el corazón, el hígado y los pulmones. Provocan infecciones agudas: meningitis y encefalitis. Las infecciones por CV son más graves en neonatos.

## Diagnóstico

El CV puede cultivarse en LCR, sangre, hisopado de fauces y materia fecal.

## Serología

- IgM anticuerpo de captura ELISA (MAC IgM ELISA).
- IgA anticuerpo de captura ELISA (MAC IgA ELISA).
- IgG anticuerpo de captura ELISA (MAC IgG ELISA).



### Exámenes especiales

TR-PCR para RNA coxsackievirus.  
Diferenciación entre CA y CB por características histopatológicas en el músculo esquelético de ratones. Tropismo selectivo en ciertas líneas celulares y patrones de neutralización con el uso de antisueros patrones provistos por la OMS.

### BIBLIOGRAFÍA

- Beck MA, Tracy SM. Evidence for a group-specific enteroviral antigen(s) recognized by human T cells. *J Clin Microbiol* 1990;28:1822-7.  
Helfand RF, Gary HE Jr, Freeman CY, Anderson LJ, Pittsburgh Diabetes Research Group, Pallansch MA. Serologic evidence of an association between enteroviruses and the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1995;172:1206-11.  
Swanink CMA, Veenstra L, Poort YAGM, Kaan JA, Galama JMD. Coxsackievirus B1-based antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA with broad specificity for enteroviruses. *J Clin Microbiol* 1993;31:3240-6.

### CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- En sangre, detección de Ag:
- LA.
- En sangre, detección y cuantificación:
- EIA para Ac contra Ag capsular polisacárido de *C. neoformans*.
- IFI.
- En LCR:
- LA.
- EIA que también cuantifica y detecta *C. neoformans*, serotipos A y B (no C o D).
- Moab (anticuerpos monoclonales) para detección de Ag de *C. neoformans* que no contiene carbohidratos en su constitución.

### Exámenes especiales

- Cultivo micológico.
- IB para Ac que reaccionan con Ag de *C. neoformans* no carbohidratos.
- PCR, amplifica genoma de DNA.

### BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell TG, Freedman EZ, White TJ, Taylor JW. Unique oligonucleotide primers in PCR for identification of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1994;32:253-5.  
Stockman L, Roberts GD. Corrected version. Specificity of the latex test for cryptococcal antigen: a rapid, simple method for eliminating interference factors. *J Clin Microbiol* 1983;17:945-7.  
Whittier S, Hopper RL, Gilligan P. Elimination of false-positive serum reactivity in latex agglutination test for cryptococcal antigen in human immunodeficiency virus-infected population. *J Clin Microbiol* 1994;32:2158-61.

### DISFUNCIONES INMUNOLÓGICAS

El síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el pénfigo y el penfigoides para el

laboratorio son alteraciones inmunológicas, con una característica general: la producción de **autoanticuerpos**.

#### Posibles mecanismos:

**Humoral:** anticuerpos (Ac) contra autoantígenos; su reactividad puede corresponder de manera específica a una patología o reaccionar por mayor sensibilidad que especificidad a los autoantígenos que presentan cierta proporción de mosaico antigénico común, para enfermedades interrelacionadas.

**ENA (extractable nuclear antigens [antígenos extraíbles del núcleo])** AcIgG

Son autoanticuerpos contra *small nuclear ribonucleoproteins* (snRNP) (ribonucleoproteínas nucleares pequeñas) y *small cellular ribonucleoproteins* (scRNP) (ribonucleoproteínas celulares pequeñas), que son polipéptidos unidos a RNA y se detectan por dosaje de autoanticuerpos **Jo 1, Scl 70, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, RNP**. Se realizan por IFI, ID, IB, CIE y ELISA.

Las siguientes determinaciones son útiles para el diagnóstico y la monitorización de disfunciones inmunológicas:

**Complemento total, fracciones C3 y C4.**

**Proteinograma electroforético.**

**Inmunoglobulinas (Ig) GAME (E para detectar posible alergia).**

**IgA secretora en saliva/IgA secretora en mucosas.**

Los "depósitos" de **inmunocomplejos circulantes (ICC)** = antígenos virales y/o bacterianos + sus Ac + complemento, vuelcan su exceso en la circulación general. Los ICC pueden depositarse y pasar a la sangre periférica desde cualquier parte del organismo, tanto en la *stria vascularis* como en el plexo coroide, el cerebro y los glomérulos renales, y son **característicos** de vasculitis necrosante y de la granulomatosis.

**Cellular:** respuesta inmune mediada por células, en la práctica diaria: subpoblaciones linfocitarias.

Se solicita:

**CD3, CD4, CD8 (CD: cluster differentiation).**

**CD3 = Linfocitos timo-dependientes maduros.**

**CD4 = Linfocitos T helpers, inductores, son los referidos de la inmunidad.**

**CD8 = Linfocitos supresores: citotóxicos, actúan sobre targets presentados por los CD4.**

El control de la inmunidad celular expresado en forma cuantitativa en resultados absolutos y relativos permite monitorizar la evolución de la enfermedad y la eficacia del posible tratamiento.

Esquema mínimo de pruebas específicas para solicitar en:

**Síndrome de Sjögren:**

**SSA/Ro.**

**SSB/La:** detección de IgG.



Estos autoanticuerpos se detectan por ELISA IFI, ID, CIE, IB.

ANA (anticuerpos antinucleares), sinónimo de ANF (factor antinuclear).

Factor reumatoideo.

Proteína C reactiva e IgG total, cuantitativas.

**Lupus eritematoso sistémico (LES):**

Para su diagnóstico: ANA (ANF)

Autoanticuerpos dsDNA (es contra DNA nativo).

Autoanticuerpos Sm.

Factor reumatoideo.

Proteína C reactiva e IgG total cuantitativas.

Para su seguimiento:

dsDNA titulado.

Fraciones de complemento C3 y C4.

**Esclerodermia:**

Autoanticuerpos IgG Scl-70.

Autoanticuerpos anticentrómeros.

En pacientes adultos con síndrome de miositis-esclerodermia se detectan:

Autoanticuerpos PM-Scl.

Pénfigo-penfigoide:

Autoanticuerpos totales antipliel, interepitelial y dermoepidérmico.

Se detectan en suero por IFI.

## **VIRUS DE EPSTEIN-BARR MONONUCLEOSIS INFECCIOSA**

El virus de Epstein-Barr (EBV) pertenece a la familia de los herpesvirus.

Se solicita:

### **Serología**

– Monotest aglutinación. Es un análisis no específico para EBV. Detecta Ac heterófilos en general y da títulos positivos en mononucleosis, mayores en dilución 10 (diez), en el 95% de los casos.

– EBV-EA (EA = antígeno temprano) IgM/IgG. Su IgM específica da resultado reactivo a los 3-6 días posteriores a la aparición de síntomas y/o signos clínicos.

– EBV-VCA (VCA= antígenos de la cúspide viral) IgM/IgG.

– EBNA (antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr).

La presencia de Ac IgM-VCA o de IgM/IgG-EA, con títulos bajos, con un resultado no reactivo de EBNA es indicativo de infección reciente.

La persistencia de IgG EA e IgG VCA es indicativa de infección crónica por EBV, relacionada por algunos autores con el síndrome de fatiga crónica.

Se recomienda solicitar estudio de transaminasas oxalacética y pirúvica, que si bien no dan valores tan

elevados como en las hepatitis, triplican o cuadruplican los valores normales de referencia expresados en U/L.

### **Exámenes especiales**

Indicados en trastornos linfoproliferativos, carcinoma nasofaríngeo, metástasis de cuello, donde pueden amplificarse genomas de EBV

– DNA EBV hibridación en sangre y/o tejidos.

– PCR para EBV en sangre, saliva y/o tejidos.

Se utilizan especialmente los elementos mononucleares de sangre periférica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Andersson J. Infectious mononucleosis: Clinical characteristics, complications and management. *Herpes* 1998; 5(1):15-19.  
Dolcetti R, Gioghini A, De-Vita S, et al. *Int J Cancer* 1995;63:652-9.  
Teramoto N, Sarker AB, Tonoyama Y, et al. *Cancer* 1996;77: 2339-47.  
Walter MA, Menarguez-Palanca J, Peiper SC. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1992;102:481-5.

## **ESTREPTOCOCOS (E) - ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A (GAS)**

El estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancefield es el agente etiológico que inicialmente produce una inflamación de la faringe que se caracteriza por un depósito pseudomembranoso (faringitis estreptocócica), que si no se diagnostica y trata en el momento oportuno produce complicaciones clínicas cardiológicas, como endocarditis bacteriana (fiebre reumática), y/o renales (glomerulonefritis).

Para su diagnóstico se solicita:

- Prueba inmunológica directa (resultado en minutos) para detectar antígeno GAS. El resultado reactivo indica necesidad de tratamiento, en especial cuando se comprueba el resultado del método inmunológico con la positividad de un:
- Cultivo de fauces para aislamiento de estreptococo beta hemolítico del grupo A. La evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento se controlan mediante exámenes de rutina: eritrosedimentación y hemograma.
- Título de antiestreptolisina O (ASTO o ASO); valores de referencia normales: hasta 200 unidades Todd.
- Título de antidesoxirribonucleasa de GAS; valores de referencia normales: hasta 160 Unidades Internacionales/mL.

Como hemos comentado, el diagnóstico inmunológico y microbiológico en la faringitis estreptocócica (FE) es muy importante para prevenir complicaciones como la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica. Epidemiológicamente, evita la diseminación de la enfermedad en niños en edad escolar.



Con la confirmación del diagnóstico clínico, se instituye el tratamiento con antibióticos  $\beta$ -lactámicos durante un período de 10 días, ya que una FE sin tratamiento en el momento adecuado lleva a la necesidad de medicación durante años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bessen DE, Veasy LG, Hill HR, Augustine NH, Fischetti VA. Serologic evidence for a class I group A streptococcal infection among rheumatic fever patients. *J Infect Dis* 1995;172:1608-11.
- Petts DN. Colistin-oxolinic acid-blood agar: a new selective medium for streptococci. *J Clin Microbiol* 1984;19:4-7.
- Slifkin M, Gil GM. Evaluation of the Culturette Brand Ten-Minute Group A Strep ID technique. *J Clin Microbiol* 1984;20:12-14.

## FLORA ANAEROBIA

Son los gérmenes más comunes en la placa oral y en saliva. Su reproducción excesiva está relacionada, igual que *Helicobacter pylori*, con la halitosis.

Se solicita:

Observación macroscópica sobre portaobjetos de una gota del material obtenido más una gota de hidróxido de potasio al 5-10%. La formación de un hilo filante que se levanta con un ansa es característico de flora anaerobia en el líquido en estudio.

Observación microscópica en fresco y por campo oscuro (fig. 5-7). En caso de predominio de flora anaerobia se observarán células "impregnadas" de bacterias cocoides y/o cocobacilares. Cuando se detectan en extendidos vaginales se denominan *clue cells*.

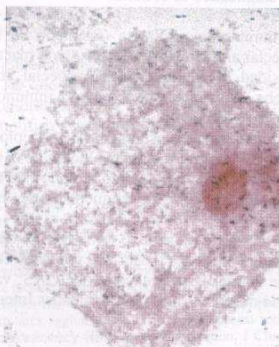


Fig. 5-7. Observación microscópica del material obtenido; se observa flora gramnegativa.

El estudio con coloración de Gram informará flora polimórfica positiva (*Peptococcus*, *Mobiluncus* y *Fusobacterium*).

En caso de que se considere necesaria su tipificación, se solicita cultivo en medio anaerobio específico de agar sangre.

## BIBLIOGRAFÍA

- Holdeman LV, EP Cato, and WEC Moore. Taxonomy of anaerobes: present state of the art. *Rev Infect Dis* 1984;6 (Suppl 1):S3-S10.
- Huss VAR, H Festl, KH Schleifer. Nucleic acid hybridization studies and deoxyribonucleic acid base compositions of anaerobic, gram-positive cocci. *Int J Syst Bacteriol* 1984;34:95-101.
- Sutter VL, Citron DM, Edelstein MAC, Finegold SM. Wadsworth anaerobic bacteriology manual 4<sup>th</sup> ed., Belmont, Calif: Star Publishing Co; 1984.

## HEPATITIS

### En todas las hepatitis controlar en sangre:

Transaminasa oxalacética, TGO; normal: en mujeres hasta 31 U/L, en varones hasta 40 U/L. Estos mismos valores corresponden a la transaminasa pirúvica (TGP), bilirrubina total hasta 1,0 mg/dL, bilirrubina directa hasta 0,1 mg/dL, gammaglobulina total, valores de referencia de 9,0 a 15,4 g/L y proteinograma electroforético.

Los anticuerpos que se mencionan en hepatitis, en general, son detectables a las 4/6 semanas de iniciada la infección.

### Virus de la hepatitis A (HAV)

Es un virus RNA que se transmite por vía fecal-oral.

Serología:

Con los primeros síntomas, en la infección aguda, (reactiva) la reacción IgM HAV da positiva y puede permanecer reactiva hasta los 3-4 meses posteriores al inicio de la enfermedad.

El examen de IgG HAV persiste positivo prácticamente de por vida. Esta IgG específica, si no existen complicaciones, sería la mediadora en la inmunidad contra recurrencias sintomáticas de la HAV.

Examen especial:

PCR para HAV; puede dar resultados positivos ya a los dos días del contagio.

Todos estos análisis pueden solicitarse en sangre y/o saliva.

Existe vacuna para la HAV.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jacobson SK, Buttery R, Parry JV, et al. Investigation hepatitis A outbreak in primary school by sequential saliva sampling. *Clin Diagn Virol* 1995;3:175-80.
- Robertson BH, Jia XY, Tian H, et al. Antibody response to nonstructural proteins of hepatitis A virus following infection. *J Med Virol* 1993;40:76-82.
- Zachoval R, Kroener M, Brommer D, Deinhardt F. Serology and interferon production during the early phase of acute hepatitis A. *J Infect Dis* 1990;161:353-4.



### Virus de la hepatitis B (HBV)

Es un virus, transmisible por vía parenteral y sexual a través del esperma y las secreciones cervicovaginales.

En la infección aguda se detecta el Ag viral mediante los siguientes exámenes:

- 1) HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B): es el análisis que se utiliza ante la sospecha clínica. Su evolución a la no reactividad (negatividad) es de buen pronóstico.
- 2) HBeAg (antígeno e de la hepatitis B, partícula infectante del antígeno). Este examen se utiliza menos que el HBsAg. Cuando se realiza, también es de buen pronóstico su evolución a la no reactividad.

Existe otra partícula antigénica infectante denominada *core*; su análisis es dificultoso, en tanto que es más simple la determinación de sus Ac, los primeros en aparecer en la infección de la HBV.

Respecto del orden de aparición de Ac, se solicita:

- 1) Ac IgM HBe Ag (anticuerpos IgM contra el antígeno central [*core*] de la hepatitis B).
- 2) Ac IgG HBe Ag; pueden persistir por años luego de la infección.

La detección de Ac contra el Ag de superficie del HBV indica buena recuperación de la enfermedad y/o eficacia de la vacunación.

Hay vacuna para HBV.

Exámenes especiales:

PCR para HBV cualitativa. En caso de positividad, corresponde solicitar:

PCR para HBV cuantitativa, para controlar la evolución de la enfermedad y la eficacia del posible tratamiento.

La coinfección con hepatitis C o hepatitis delta, en general, es de mal pronóstico.

### BIBLIOGRAFÍA

- Flichman D, Maina A, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Validation and comparison of different PCR based methods for detection of hepatitis B virus precore region mutants. *Virmet-Elsevier*; 2005, p. 9748-59.
- Jung MC, Diepolder HM, Spengler U, et al. Activation of a heterogeneous hepatitis B (HB) core and e antigen specific CD4+ T-cell population during seroconversion to anti-HBe and anti-HBs in hepatitis B virus infection. *J Virol* 1995;69:3358-68.
- Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996;100:98-109.
- Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.

### Virus de la hepatitis C (HCV)

Previo al aislamiento del HCV (virus RNA) se conocía como hepatitis no A no B. Se adquiere por vía parenteral. Se constituye como una hepatitis crónica en el 50% de los casos. Hoy está confirmada su transmisión por sangre contaminada con HCV, transfusiones (en la actualidad

muy controladas) y drogadictos por vía inyectable. Se encuentra en estudio la posibilidad de transmisión por vía sexual a través del esperma y de secreciones cervicovaginales. La HCV aguda en general es benigna, anictérica y asintomática.

Solicitar serología (detecta Ac específicos IgG):

- HCV ELISA
- HCV RIBA

Exámenes especiales:

- PCR para HCV-RNA cualitativa. En caso de reactividad, debe cuantificarse; se pide al laboratorio:
- PCR para HCV-RNA cuantitativa que permitirá considerar el tratamiento.
- Genotipificación HCV-RNA (en general el genotipo 1b es el de peor pronóstico).
- HCV-RNA se detecta en la fase temprana de la infección; la mayor cuantificación viral se obtiene en precedencia o coincidencia con el primer aumento significativo de la transaminasa pirúvica (TGP o ALT [alanina aminotransferasa]) y la viremia declina o desaparece luego del pico de la transaminasa pirúvica.
- Biopsia hepática.

### BIBLIOGRAFÍA

- Brown JL. Hepatitis C: the structure and biology of the virus and diagnostic tests. *J Infect* 1995;30:95-101.
- Brunetto MR, Suzuki T, Aizaky H, Flichman D, et al. Variations in the hypervariable region 1 of the envelope region E2 of hepatitis C virus RNA appear associated with virus persistence independently of liver disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:499-504.
- Flichman D, Colombatto P, Randone A, et al. Quantitative detection of hepatitis C virus RNA in the serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon: A pilot study. *Clin and Diag Virology* 1997;8:63-70.
- Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.

### Virus de la hepatitis delta

El virus de la hepatitis delta (HDV) es un virus RNA que se adquiere como coinfección por HBV. Donde su prevalencia justifica el costo/beneficio, se realizan los siguientes exámenes en sangre:

- 1) HDV Ag (detección de antígeno HDV circulante).
- 2) Ac IgM anti-HDV; es el análisis serológico más sensible que indica replicación viral.
- 3) Ac IgG anti-HDV.

La detección de Ac IgA anti-HDV está asociada con infección crónica y progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.

Examen especial:

TR-PCR para HDV RNA. Es la reacción más sensible, específica y cuando es reactiva, su cuantificación permite monitorizar la eficacia del tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

- Jardi R, Buti M, Cotrina M, et al. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology* 1995;21:25-9.
- Negro F, Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta infection. *J Hepatol* 1995;22:136-9.
- Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detection by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995;108:796-802.

## Virus de la hepatitis E (HEV)

Producen epidemias esporádicas y agudas; su transmisión, como el HAV, es oral-fecal, por ingesta de aguas contaminadas por el HEV. En mujeres embarazadas, la mortalidad es del 15 al 20%. Donde su prevalencia lo justifica, como con el HDV, es decir en áreas donde exista una prevalencia superior al 2%, se realizan los siguientes estudios serológicos:

- Ac anti-IgA HEV.
- Ac anti-IgM HEV.

Ambos Ac se negativizan en la convalecencia y solo se detecta la reactividad de:

- Ac anti-IgG HEV

Examen especial:

TR-PCR para HEV RNA.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradley DW. Hepatitis E virus: a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus. *J Hepatology* 1995;22:140-5.
- Chau KH, Dawson GJ, Bile KM, et al. Detection of IgA antibody to hepatitis E virus in serum samples from patients with hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 1993;40:334-8.
- Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG response in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995;172:927-32.

## Virus de la hepatitis G

El virus de la hepatitis G (HGV) es un virus RNA perteneciente a la familia de los Flaviviridae; se adquiere como coinfección con otras hepatitis, en especial con HBV (posttransfusional y promiscuidad sexual) y HCV (transfundidos y drogadictos IV).

Recordatorio:

En toda hepatitis se deben monitorizar: transaminasas, gammaglobulina total y proteinograma electroforético donde puede, en caso de evolución a cirrosis, observarse que la zona beta se "funde" con la zona gammaglobulina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck Z-Y, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
- Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, et al. Genomic organization of GB viruses A and B: two new member of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995;69:5621-30.
- Zuckerman AJ. Alphabet soup of hepatitis viruses. [Commentary]. *Lancet* 1996;347:558-9.

## VIRUS HERPES SIMPLE\*

## Serología

Los virus herpes simple 1 y 2 comparten antígenos específicos, que dificultan la diferenciación de reactividad del 1 o del 2, sin que crucen por sus antígenos.

En la actualidad existe especificidad, por lo que se puede detectar negatividad para uno de ellos y obtener títulos reactivos para el otro (figs. 5-8 y 5-9).

Se solicita:

- Ac específicos para las glucoproteínas G1 y G2. Tienen una homología muy baja, la G2 está constituida por más de 600 aminoácidos y la G1 por 239. Estas diferencias permiten utilizar sus epítopes para distinguir Ac contra herpes 1 de herpes 2, por lo que la persona en estudio tiene la posibilidad de conocer su riesgo de primoinfección por alguno de estos agentes etiológicos (fig. 5-10A y B).

Además de Ac HSV IgG1-IgG2, puede solicitarse con buena especificidad:

- Western blot para herpes 1 y herpes 2.
- Detección de antígenos virales:

Se realiza por utilización directa de anticuerpos monoclonales.

Los cultivos celulares tienen disponibilidad limitada. El paciente debe presentar vesículas con líquido que permita su cultivo y es necesario disponer de instrumental costoso como el flujo laminar.

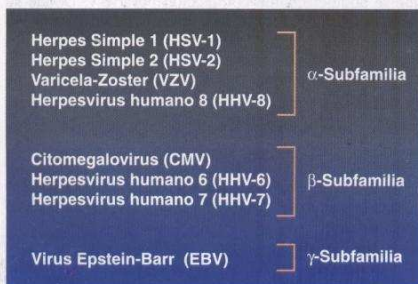


Fig. 5-8. Herpes; clasificación.

\* Se agradece la colaboración del Dr. Jerónimo Cello.



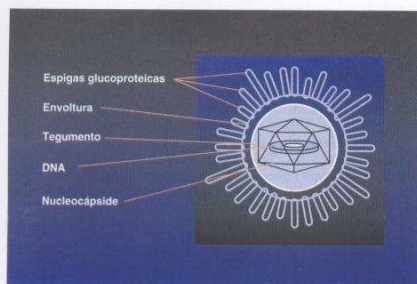


Fig. 5-9. Estructura del virus herpes simple.

### VIRUS VARICELA ZOSTER (VZV)

Hoy en día, eliminada la viruela, la infección primaria producida por VZV se conoce como varicela y su reactivación se denomina zoster. Deben diferenciarse de otros exantemas vesiculares de etiología infecciosa y no infecciosa. En general, el diagnóstico de laboratorio no es necesario para el manejo clínico de las infecciones por VZV en pacientes inmunocompetentes, pero es de vital importancia para documentar en pacientes de alto riesgo, como mujeres embarazadas o pacientes inmunosuprimidos, con SIDA o trasplantados.

- a) Como se mencionó, se utilizan anticuerpos monoclonales anti-HSV 1-2 para la detección de antígenos virales: la muestra de elección son células epiteliales de la base de lesiones vesiculares recientes.

En caso de varicela diseminada, también se pueden buscar antígenos virales de células epiteliales del órgano comprometido. La presencia de antígenos específicos en las células infectadas se realiza mediante la técnica de inmunofluorescencia (IF) o inmunoperoxidasa directa o indirecta.

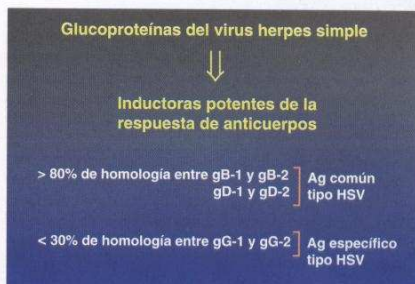
Esta técnica permite resultados en horas, es más sensible que el cultivo y, a diferencia del aislamiento viral, detecta células infectadas provenientes de lesiones costrosas, de modo que no es necesario el líquido vesicular (fig. 5-11).

- b) **Aislamiento viral:** las muestras de elección son el líquido de vesículas recientes y las células epiteliales de la base de estas vesículas.

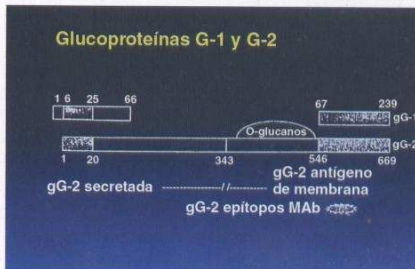
El aislamiento del VZV se realiza en fibroblastos humanos.

El VZV es muy lábil; por lo tanto, las muestras en las que se intenta el aislamiento viral deben inocularse de inmediato o mantenerse refrigeradas a 4°C, hasta el momento del procesamiento, si éste se realiza en el día. Si la inoculación no se efectúa en el día, se congela la muestra a -70°C hasta que se decida el aislamiento.

El efecto característico en los fibroblastos, producido por VZV, tarda entre 7 y 21 días en aparecer. La técnica es laboriosa, poco sensible y si bien la identifica-



A



B

Fig. 5-10. A y B. Estas dos diapositivas indican especificidad de la reacción serológica gG1 y gG2, que permite observar que existen cadenas de aminoácidos no compartidos, lo cual hace que esta reacción sea específica para epítomos del herpes 1 y del herpes 2.

ción es definitiva, se obtiene recién en 2-3 semanas. Como alternativa se puede realizar un cultivo rápido mediante la inoculación de los fibroblastos y a las 48-72 horas se busca la presencia de antígenos de VZV por IFD (inmunofluorescencia directa) con anticuerpos monoclonales.



Fig. 5-11. Observación microscópica (x400) de inmunofluorescencia directa mediante antiherpes monoclonal 1+2, sobre material obtenido por raspado de la lesión.



c) **Detección de ADN viral:** las técnicas que detectan los ácidos nucleicos del VZV son la hibridación o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); pueden utilizarse como muestras 10 mL de sangre total con ACD (solución anticoagulante con citrato-dextrosa) o 2,0 mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) o 0,1 g. de tejido o hisopado faríngeo en un medio de transporte adecuado o líquido vesicular o raspado celular de base de lesiones vesiculares o células de los órganos infectados.

Las muestras se deben procesar en el día; en caso contrario, se solicitan al laboratorio condiciones de conservación.

El uso recomendado de la PCR es la detección de los ácidos nucleicos específicos en LCR de pacientes con sospecha de sufrir infecciones del sistema nervioso central por VZV.

Los ensayos serológicos que detectan IgG contra VZV son de gran utilidad para determinar el estado inmune de individuos cuyos antecedentes de infección por varicela se desconocen o son dudosos.

El dosaje de anticuerpos IgG anti-VZV también es útil para determinar el riesgo de infección primaria (embarazadas) y en la evaluación de reactivación en personas inmunosuprimidas (infección HIV/SIDA, trasplantes, tratamientos inmunosupresores).

La técnica más sensible para la detección de anticuerpos IgG como respuesta a los antígenos de VZV expresados en las membranas de las células infectadas, denominada FAMA (*fluorescent antibody to membrane antigen assay*, anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana), es en extremo laboriosa y solo se utiliza en laboratorios de referencia.

Se desarrollaron para la rutina diagnóstica ensayos comerciales de ELISA, aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con antígenos de VZV e IFI.

Recordatorio de exámenes de laboratorio en herpes:

- Monoclonal directo para detectar antígeno específico en células epiteliales del paciente posiblemente infectado.
- gG1 y gG2 en sangre para diagnóstico específico de HSV 1/2 y control del tratamiento.
- IgG específica para evaluar estado inmune en infectados por VZV.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar DNA viral específico; se recomienda en líquido cefalorraquídeo.

**Observaciones:** la IgM específica de virus para VZV puede estar presente tanto en el suero del paciente con infección primaria como en una reactivación (zoster); por lo tanto, su detección no sirve para diferenciar entre ambas situaciones clínicas.

Datos recientes sugieren que existiría alguna relación entre la infección por VZV en edades tempranas de la vida y el desarrollo de esclerosis múltiple (EM) en la adultez.

Dicha presunción se basa en que el VZV es común en regiones del mundo donde el riesgo de EM es mayor y es poco común en zonas donde la EM es rara.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flichman JC, Cello J. Boletín Especial del Capítulo Argentino de Estudio de Herpes. 3, 1997.  
 Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, et al. Lancet 1997;349:241-4.  
 Paul JE, Mauskopf JA, Bell L. Pharmacotherapy 1995;15(5 Pt 2):49S-58S.  
 Sasadeusz JJ, Sacks SL. J Infect Dis 1996;174:476-82.  
 Sawtell NM, Poon DK, Tansky CS, Thompson RL. The latent herpes simplex virus type 1 genome copy number in individual neurons is virus strain specific and correlates with reactivation. J Virol 1998;72:5343-50.

## HERPESVIRUS HUMANO 6 (HHV-6)

Fue aislado por primera vez de linfocitos de un individuo con linfoma no Hodgkin y SIDA. Existen dos subgrupos, A y B, este último a su vez con subgrupos B1 y B2 que tienen diferencias a nivel molecular.

En el hemograma se detecta granulocitopenia.

### Serología

Se solicita:

IgM EA (*early antigen*, antígeno temprano) HHV-6. También se determina IgG EA.

IgG HHV-6; su seroconversión es útil para el diagnóstico y la cuantificación de títulos de IgG específica revela actividad viral.

### Exámenes especiales

PCR para HHV-6. Su amplificación indica presencia antigénica pero no actividad viral. Se calcula que un 75% de la población es infectada por HHV-6 en su primer año de vida. Para un diagnóstico de certeza y control de evolución de la enfermedad debería utilizarse PCR específica cuantitativa.

### PCR para mRNA/HHV-6

Para evaluar la asociación entre HHV-6 y el síndrome de fatiga crónica (SFC) se investigaron los anticuerpos contra el antígeno temprano del HHV-6 p41/38 en pacientes con SFC y en controles sanos. Los resultados determinaron que el 77% de los pacientes con SFC eran positivos para HHV-6 EA IgG o IgM o ambos mientras que solo el 12% de los controles mostraron IgG o IgM contra el HHV-6 EA. Los datos que señalan los investigadores demuestran que los pacientes con SFC presentan niveles de HHV-6 EA, sobre todo IgM (60%), más elevados que en los controles, lo cual indicaría una replicación activa del HHV-6 en el SFC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flamand L, Stefanescu I, Menezes J. J Clin Invest 1996;97:1373-81.  
 Patnaik M, Komaroff AL, Coutley I, et al. J Infect Dis 1995;172:1364-7.



### HERPESVIRUS HUMANO 7 (HHV-7)

Se aisló en 1970 de linfocitos CD4 (helper) de una persona clínicamente sana. La seroprevalencia en adultos sanos es del 60-92%.

Si corresponde, se solicitan anticuerpos IgG/IgM por:

- IFI.
- EIA.
- IB, que presenta una franja específica correspondiente a una p89 kD.

### Exámenes especiales

PCR/HHV-7 en saliva o lavados orales. Para concepto de actividad debe solicitarse cuantitativa.

### BIBLIOGRAFÍA

Mukai T, Isegawa Y, Yamanishi K. Virus Res 1995;37:55-62.

### HERPESVIRUS HUMANO 8 (HHV-8)

HHV-8 o KSHV-8 o herpes virus asociado con el sarcoma de Kaposi.

Se detectó en linfocitos B (células productoras de anticuerpos) en 1994, en pacientes con SIDA asociado con el sarcoma de Kaposi.

Para HHV-8 se solicita:

- IFI.
- PCR en suero o plasma, en LCR, líquido pleural, sangre total, tejidos.

### BIBLIOGRAFÍA

Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, et al. Lancet 1996; 348:1133-1138.

### HISTOPLASMOSIS

#### HISTOPLASMA CAPSULATUM

Ag en orina. Se detectan sus Ag polisacáridos.

Para diagnóstico de *H. capsulatum* se solicita detección de su antigenuria por RIA o EIA. Puede existir una tasa del 4% para Ag compartidos con *Blastomyces dermatitidis*.

La detección de Ag en sangre es menos sensible.

El aumento de Ag en orina y sangre es indicador de mal pronóstico.

También puede solicitarse investigación de *H. capsulatum* en líquido de lavado broncoalveolar por RIA.

### Serología

La detección de Ac contra *H. capsulatum* por ELISA no es de mayor utilidad, porque puede cruzar en tasas del

16-50% y dar falsos reactivos (FR) por Ag comunes en pacientes con otras micosis. Por supuesto, como toda serología, la elevación al cuádruple en tres a cuatro semanas de los títulos de Ac contra *H. capsulatum*, por ejemplo 16 a 128, es altamente sugestivo de histoplasmosis en actividad.

La detección de Ac en el LCR es diagnóstica de histoplasmosis meníngea. También se pueden detectar Ag en el LCR de *Histoplasma meningitidis*, que pueden cruzar en cierto porcentaje con meningitis por *Coccidioides*.

### Exámenes especiales

Investigación de *H. capsulatum* (DNA) por PCR.

### BIBLIOGRAFÍA

Fojtasek MF, Kleiman MB, Connolly-Stringfield P, Blair R, Wheat LJ. The *Histoplasma capsulatum* antigen assay in disseminated histoplasmosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:801-5.

Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993;31:845-50.

Woods JP, Kersulyte D, Goldman WE, Berg DE. Fast DNA isolation from *Histoplasma capsulatum*: methodology for arbitrary primer polymerase chain reaction-based epidemiological and clinical studies. *J Clin Microbiol* 1993;31:463-4.

### HIV

#### Diagnóstico de infección por HIV

Diferentes métodos pueden demostrar la infección viral:

- Métodos directos: aislamiento e identificación.
- Métodos indirectos que solo detectan la reacción del organismo al virus.

#### Detección del virus (directo)

Como sucede en todo tipo de infección por un microorganismo, la mejor manera de arribar a un diagnóstico de certeza es la demostración de la presencia del agente infectante.

1. El virus se aísla a partir de los linfocitos del paciente mantenidos in vitro y activados con lectinas; se añade interleucina 2 y antiinterferón alfa humano. La infección se propaga a linfocitos humanos normales de cultivo, procedentes de donadores sanos o de líneas continuas de un tipo CD4 determinado.

La presencia del virus muestra un aspecto citopatogénico particular, con la formación de sincitios, consecuencia de la fusión de varias células. Ese aspecto puede detectarse con tinción de Giemsa, por inmunofluorescencia indirecta o microscopía electrónica. La morfología del virus que brota de la membrana del linfocito es suficiente para su identificación. En su



desarrollo, el virus produce la enzima transcriptasa inversa, que permite identificarlo. Estos métodos solo pueden realizarlos laboratorios de investigación muy especializados.

- Se obtuvo un gran avance con la reacción en cadena de la polimerasa, basada en la extracción del RNA viral, que mediante transcriptasa inversa sintética se transforma en DNA estable y permite su amplificación en una zona del genoma viral mediante cebadores, que son secuencias de nucleótidos específicos del HIV. Esta metodología permite la detección y la cuantificación viral y es muy útil para determinar la evolución de la infección y la eficacia del tratamiento (véase apartado específico de PCR).

#### Métodos de detección de anticuerpos específicos (indirecto)

Suelen proponerse diferentes métodos de detección para la prueba indirecta de infección por el HIV.

Ninguno de ellos es infalible, pero cada grupo de reacciones tiene una tasa diferente de sensibilidad y especificidad. Los más adaptados al diagnóstico rápido son los que utilizan la técnica ELISA.

Reacciones ELISA para HIV:

Del virus producido en grandes cantidades a partir de linfocitos infectados, purificado tras ultracentrifugación, en solución de sacarosa al 20%, se extraen las proteínas (p) y glucoproteínas (gp) de cápside y membrana y se fijan en bolitas de poliestireno o en pocillos de placas de microtitulación o en cualquier soporte sólido.

El suero del paciente, diluido, se pone en contacto con el antígeno descrito y si contiene anticuerpos, se forma un complejo que un sistema enzimático puede revelar (fig. 5-12).

Si el resultado es positivo, es necesario comprobarlo con una nueva muestra de sangre y otro tipo de reactivo.

#### Reacciones de inmunofluorescencia indirecta

De alta sensibilidad y especificidad, la reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI) utiliza linfocitos infec-

tados por el virus. Las células se depositan en portaobjetos, se dejan secar y se fijan en acetona fría. El suero que se somete a control se deposita cubriendo las células infectadas.

Una antigammaglobulina humana fluorescente revela en una segunda etapa si las células reaccionaron con anticuerpos específicos contra el HIV. Se utiliza un microscopio para realizar lecturas fluorescentes. La interpretación requiere experiencia por parte del observador.

En caso de que el suero contenga anticuerpos, aquellos se fijan en las células y éstas muestran fluorescencia.

Esta reacción es semejante a la utilizada en la sífilis (FTA-ABS).

Reacción de inmunoblot o Western blot (figs. 5-13 y 5-14):

Las proteínas y glucoproteínas extraídas del virus se someten a electroforesis en gel de poliacrilamida en concentraciones crecientes (gradiente de concentraciones). Al cabo de la separación (de 3 a 5 horas a voltaje moderado), las diferentes proteínas y glucoproteínas se transfieren a una hoja de nitrocelulosa y de ésta a un tipo de papel secante, del que se corta tiritas verticales, las cuales contienen las improntas de las diferentes proteínas y glucoproteínas virales, ya separadas según su peso molecular y su tamaño.

El contacto de esas tiritas con la muestra del suero del paciente diluido en solución proteica (lactoproteínas) permite que los anticuerpos se fijen a sus antígenos específicos. Los diversos complejos formados se revelarán con una antiglobulina combinada con la peroxidasa, que se puede amplificar con el sistema avidina-biotina.

De esa manera se demuestra que la reacción inmunitaria es múltiple y que en el suero existen anticuerpos específicos para proteínas y glucoproteínas del virus. Pueden identificarse:

p17-p24-p32-gp41-p51-p65-gp120-gp160

*Nomenclatura recomendada para los principales genes y sus productos identificados por Western blot del HIV-1 (OMS)*

Gen	Producto		Ubicación
Env	gp 160 precursor de	gp 120	Envoltura
		gp 41	Transmembrana
Gag	p55 precursor de	p24	Núcleo
	p40 precursor de	p17	Cápside (matriz)
Pol	P65		Retrotranscriptasa*
	P51		Retrotranscriptasa*
	P32		Endonucleasa*

\* del NÚCLEO VIRAL.



Fig. 5-12. Ilustración técnica de ELISA en la detección de anticuerpos HIV 1 que finaliza con la reacción positiva de un color, en este caso amarillo por utilizar como enzima una peroxidasa.

El sistema inmunitario está constituido principalmente por el sistema linfocitario, que reúne diferentes subpoblaciones de morfología similar (fig. 5-15):



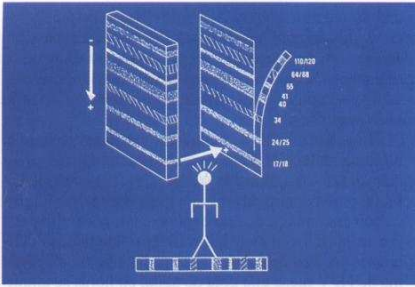


Fig. 5-13. Esquema de preparación de Western blot para HIV 1.

- Linfocitos B o CD19 procedentes de la médula ósea que desempeñan el papel de fabricantes de anticuerpos, proteínas específicas contra el antígeno invasor, formando inmunocomplejos.
- Linfocitos T que tienen el mismo origen, pero adquieren su función definitiva en el timo. Este grupo se subdivide en una multitud de células que participan en forma activa en la defensa del organismo o colaboran con otros grupos con función inmunológica y de esta manera modulan la intensidad de la respuesta inmune. Dentro de las subpoblaciones se encuentran los linfocitos T helper actualmente denominados CD4, y los linfocitos T citotóxicos o supresores o CD8.

De la compleja población inmunitaria, el referi es el CD4, que reconoce el antígeno una vez presentado por el macrófago, e inicia la acción de otros tipos de células del sistema inmune. Los macrófagos de los tejidos corresponden a los monocitos de sangre periférica (figs. 5-16 y 5-17).

Estos tipos de células, como se ha mencionado, se destacan por receptores específicos de membrana, que científicamente se han designado con números, por ejemplo, 3, 4, 8, 19... La facultad de reconocer el antígeno está relacionada con el tipo de linfocito y con la clase de proteína de histocompatibilidad que lo acompaña (clase 1 para el CD8 y clase 2 para el CD4).

### PAPILOMAVIRUS HUMANO

La orientación diagnóstica se basa en estudios histopatológicos, que permiten definir que las imágenes microscópicas son compatibles con infección por papilomavirus humano (HPV).

Existen más de 100 subtipos de HPV, de los cuales la mayoría corresponden a procesos benignos, pero algunos subtipos virales siempre se encuentran en lesiones que evolucionan a procesos degenerativos.

En el laboratorio clínico, las muestras biológicas utilizadas en el diagnóstico y la tipificación del HPV son células obtenidas por raspados o hisopados.

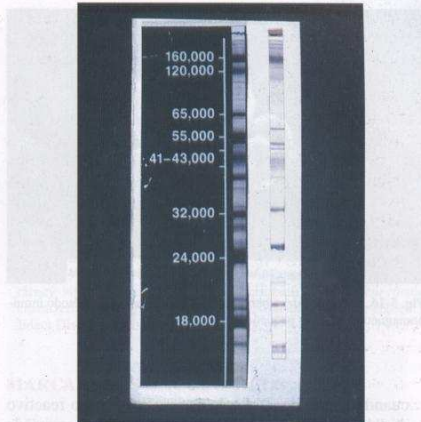


Fig. 5-14. Tira de Western blot para HIV 1 (a la derecha), frente a escala (a la izquierda) de acuerdo con la altura en kD de las proteínas y las glucoproteínas antigénicas del HIV 1, que reaccionan ante sus correspondientes anticuerpos específicos.

Con este material pueden realizarse los siguientes estudios:

- **Hibridación:** en la secuencia de los ácidos nucleicos constitutivos del DNA existe una tendencia natural de complementariedad entre las dos cadenas simples de nucleótidos que lo componen. Los escalones de la escalera helicoidal están formados tan solo por 4 subunidades que se atraen entre sí, por puentes de hidrógeno, denominadas bases de los ácidos nucleicos constituidas por adenina-timina, citosina-guanina. En un material biológico por calentamiento controlado, el DNA del HPV se desdobra en cadenas simples. Existe una tendencia natural de volver a cadena doble



Fig. 5-15. HIV/SIDA. Función de los linfocitos helper. En esta diagrama, por su antigüedad, los CD4 se designan como T4 formadores de rosetas E (E = eritrocitos) y los CD8 como T8.



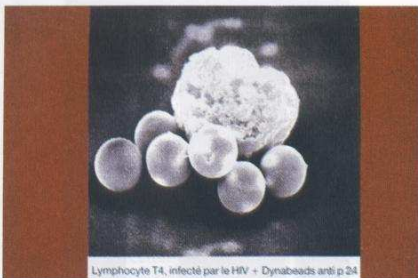


Fig. 5-16. Detección de subpoblaciones linfocitarias por método inmunomagnético (esferas pequeñas).

cuando a la cadena simple se le ofrece como reactivo de laboratorio su estructura complementaria marcada por un elemento que permita conocer si se realizó la unión entre la cadena simple original y la estructura sintética ofrecida como reactivo.

Esta técnica de biología molecular se conoce como **hibridación de DNA**, realizada sobre una combinación de un soporte de nitrocelulosa y de ahí a papel secante, que se conoce como: *dot blot* o *spot blot* (técnica del punto o de la mancha, respectivamente).

La hibridación podría describirse, como el abrazo de hermanos gemelos que, al reencontrarse después de una separación, ahora uno de ellos con una marca reconocible bioquímicamente permite la identificación de su origen.

- **Southern blot (SB):** técnica desarrollada por E. Southern. El DNA viral se desnaturaliza cortándolo con enzimas de restricción que reconocen en forma específica secuencias pequeñas del DNA y en ese sitio produce el clivaje. Los fragmentos de cadena simple de DNA resultantes se separan por su tamaño mediante electroforesis en gel de agarosa (como se realizan los proteinogramas y/o los lipidogramas). Se continúa con

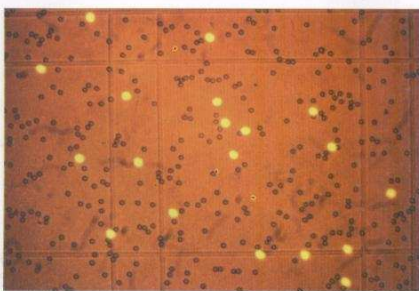


Fig. 5-17. Lectura microscópica en cámara cuantitativa para la determinación cuantitativa en valores absolutos de las subpoblaciones linfocitarias.

una desnaturalización alcalina, mediante la transferencia de los fragmentos de DNA de cadena simple a un soporte que tiene más avidez por DNA que la agarosa; este nuevo soporte es la nitrocelulosa. Se calienta a 80°C y se continúa a partir de esa etapa como lo indicado para *dot* o *spot blot*.

- **PCR:** esta reacción es el adelanto más significativo en biología molecular. Permite amplificar in vitro secuencias de DNA millones de veces.

Es un proceso termodinámico, que produce la amplificación enzimática de tipo exponencial, por ínfima que sea la muestra inicial, hasta obtener cantidades suficientes para su detección. Ejemplificando, si un genoma de HPV fuese una gota de agua, en horas se amplificará en cantidad suficiente como para llenar hasta los bordes una piscina olímpica.

Para determinar la secuencia que se desea amplificar se utilizan cebadores, que son oligonucleótidos de DNA de cadena simple, complementarios a los extremos de la secuencia en cuestión. El método consiste en utilizar, para la amplificación **DNA polimerasa**, proveniente de *Thermus aquaticus* (bacteria termófila) que actúa a una temperatura de 29 y 75°C sobre los nucleótidos referidos.

La amplificación se lleva a cabo mediante ciclos repetidos, cada uno compuesto por una serie de pasos, que en resumen son:

- Desnaturalización del DNA viral que se quiere amplificar: se separan las dos cadenas a 95°C.
- Se agregan los cebadores y la temperatura se lleva a 55°C, con la finalidad de favorecer la unión entre los cebadores y las secuencias separadas.
- Se aumenta la temperatura a 72°C para "fraguar" la unión y permitir que actúe la enzima, amplificando con el uso de los cebadores.

Estos ciclos se repiten por lo menos 20 veces, ya que la amplificación que se obtiene es de  $2^n$ , donde  $n$  es el número de ciclos. El reconocimiento del fragmento amplificado se realiza como se describió en hibridación mediante el uso de sondas específicas marcadas.

La mayor ventaja de la PCR es su extraordinaria sensibilidad. En 100.000 células, si existe un genoma de HPV, éste puede detectarse por PCR.

- **Tipificación por captura híbrida (CH):** la CH es una reacción de hibridación con señal quimioluminiscente amplificada, desarrollada por Digene Corporation y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

La combinación de Papanicolaou, histología y CH da una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%.

En esta técnica, la muestra de la persona que potencialmente puede contener DNA viral se desnaturaliza y la cadena liberada del DNA se hibrida en una solución de RNA-DNA complementario que permite identificar 18 tipos virales:

- De riesgo bajo: 6, 11, 42, 43 y 44.
- De riesgo intermedio o mayor: 16, 18, 31, 33, 35, 37, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.



Los híbridos de RNA-DNA son capturados en la superficie de un tubo que contiene anticuerpos inmovilizados que reaccionan específicamente a los híbridos RNA-DNA complementarios. Los híbridos capturados reaccionan con un segundo anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina y con un sustrato quimioluminiscente; la luz emitida se lee en un luminómetro. El resultado numérico se expresa en unidades relativas de luz (RLU).

Este examen permite la detección de 1 pg/mL de DNA/HPV, equivalente a 0,1 copia de virus por célula.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gross GE, Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection A Clinical Atlas. Berlin: Ed Ullstein Mosby; 1997.  
Koutsky L, Beutner K, Tying S, Handsfield H, Kenneth F, Trofatter Jr, Ferency A, Reitano M. Perspectives on Human Papillomavirus Infection. Am J Med 1997;102(5A):1-43.  
Monsonero J. Papillomavirus in Human Pathology. Roma: Ares-Serono Symposia Publications; 1995.

## KLEBSIELLA

Género de la familia de las Enterobacterias, constituida por bacilos gramnegativos. Pueden estar presentes en la nasofaringe y la orofaringe, donde tienen posibilidades de ser patógenos. Rara vez son patógenos en saliva.

Especies: *K. pneumoniae* con sus variantes *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis*.

Previo enjuague de la boca con abundante agua natural (tipo buches) se solicita:

Material, esputo (expectoración lo más profunda posible tratando de minimizar la contaminación con saliva).

- Coloración de Gram.
- Cultivo específico; también es muy útil como material el lavado bronquial, para el que se solicita Gram y cultivo específico.
- Hemocultivos seriados.
- Exámenes especiales:
- En suero:
- Detección de Ac específicos por IFI.
- Detección de Ac específicos por CIE.

## LEISHMANIASIS

### ESPECIES DE LEISHMANIA

Su detección serológica se basa en el contenido del epítipo del hidrato de carbono: galactosil ( $\alpha$ 1-3)-galactosa. Se solicita su determinación por:

DA, IFI, EIA o IHA.

Los Ac contra especies de *Leishmania* pueden cruzar con tripanosomiasis (enfermedad de Chagas-Maza), lepra lepromatosa y algunos tumores.

### Exámenes especiales en sangre u orina

IDBH.

PCR específica.

Especies de *Leishmania*: *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. brasiliensis*, *L. aethiopica*, *L. donovani* (kala-azar), *L. mexicana amazonensis*.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Colmenares M, Portus M, Riera C, et al. Short report: detection of 72-75 kD and 123-kD fractions of *Leishmania* antigen in urine of patients with visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1995;52: 427-8.  
Nuzum E, White F III, Thakur C, et al. Diagnosis of symptomatic visceral leishmaniasis by use of the polymerase chain reaction on patient blood. J Infect Dis 1995;171:751-4.  
Pratleng F, Dedet JP, Marty P, et al. *Leishmania*-human immunodeficiency virus coinfection in the Mediterranean basin: isoenzymatic characterization of 100 isolates of the *Leishmania infantum* complex. J Infect Dis 1995;172:323-6.

## MARCADORES ONCOLÓGICOS

En patología bucal, los exámenes diagnósticos de confirmación corresponden a las especialidades de histopatología y hematología.

Ante sospecha clínica de leucemia, se solicita:

- Hemograma; permitirá revelar leucocitosis con elementos inmaduros de la serie mieloide o linfoide.
- Eritrosedimentación, que mostrará valores elevados de acuerdo con la etapa de la enfermedad.
- Subpoblaciones linfocitarias para clasificar el tipo de leucemia.

En melanomas, la bioquímica clínica especializada puede determinar:

LASA (lípidos asociados con ácido siálico) en suero. Cuando se realiza en plasma, se denomina LASA P.

## MOLUSCO CONTAGIOSO

Virus de la familia Poxviridae.

Se obtiene por raspado de material de las lesiones clínicas.

Se solicita:

- Observación microscópica ( $\times 400$ ) en fresco con hidróxido de potasio al 10%. El informe positivo indicará en las células en estudio cuerpos de inclusión citoplasmáticos compatibles con molusco contagioso.
- Con el mismo material se realiza coloración de Giemsa.
- El molusco contagioso **no tiene cultivo**.

En investigaciones donde epidemiológicamente corresponde pueden detectarse:

- Anticuerpos específicos por ID.
- Microscopia electrónica con ácido fosfotúngstico al 4%.

En general, el diagnóstico de certeza es **histopatológico**.



## BIBLIOGRAFÍA

- Laboratory Methods for the Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases. American Public Health Association. Ed Wentworth & Judson; 1984, p. 187-92.
- Siboulet A, Catalan F, Bohbot JM, Siboulet A. Manual de enfermedades de transmisión sexual. Ed Masson 1987;241-2.

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS\*

- Se solicita baciloscopia de esputo, coloración de Ziehl-Neelsen. Se recomienda pedir este análisis en tres muestras de expectoración profunda, obtenidas en el mismo día o en tres días consecutivos. Con clínica, si el informe de la baciloscopia indica que se observan bacilos alcohol-ácido resistentes (BAAR) por coloración de Ziehl-Neelsen, prácticamente confirma el diagnóstico de tuberculosis.
- Cultivo con identificación de *M. tuberculosis* y cepas atípicas. Los cultivos con identificación tardan 30-60 días. La identificación de *M. tuberculosis* puede acelerarse en cultivos en medios sólidos especiales y por cromatografía de líquido de alto rendimiento con lectura ultravioleta (HPLC-UV) y métodos radiométricos, por detección de ésteres del ácido micólico. La utilización de HPLC con lectura fluorescente permite la identificación de *M. tuberculosis* y del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*.

La infección por HIV ha cambiado la epidemiología de *M. tuberculosis*, con la aparición de cepas resistentes a los medicamentos de uso clásico en la tuberculosis (TBC).

Exámenes especiales en esputo, lavado broncoalveolar y LCR.

PCR-DNA para TBC Koch.

LCX-DNA para TBC Koch (LCX es el instrumental y los reactivos utilizados en la reacción en cadena de la ligasa-LCR).

La famosa reacción de Mantoux al 1%<sub>00</sub> o la PPD 2 UT (proteína purificada derivada de tuberculina, 2 unidades de tuberculina) solo es orientadora, no es una buena prueba diagnóstica. En adultos que han superado una primoinfección da positiva (eritema con pápula mayor de 10 mm de diámetro y no guarda relación con TBC en actividad). Por el contrario, en inmunocomprometidos no se obtiene positividad.

En menores de 15 años, cuando la reacción es positiva, podría corresponder a diagnóstico de TBC si el menor no ha sido vacunado con BCG (bacilo Calmette Guérin).

## BIBLIOGRAFÍA

- Beige J, Lokies J, Schaberg T, et al. Clinical evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* PCR assay. J Clin Microbiol 1995;33:90-5.

\* Se agradece la colaboración del Dr. Jorge Lago.

- Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992;326:668-72.
- Forbes BA, Hicks KES. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993;31:1688-94.
- Roles A, Beige J, Finckh U, et al. Amplification of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood. J Clin Microbiol 1995;33:3312-4.
- Schönningh R, Verstijnen CPHJ, Kuijper S, Kolk AHJ. Enzyme immunoassay for identification of heat-killed mycobacteria belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complexes and derived from early cultures. J Clin Microbiol 1990;28:708-13.

## ESPECIES DE NOCARDIA

El género *Nocardia* pertenece a la familia Nocardia-ceae, orden Actinomycetales, aerobios patógenos. Sus especies más conocidas son *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. otitidis*. Son bacterias filamentosas ramificadas relacionadas con las micobacterias y con especies saprófitas de *Streptomyces*. Algunas especies tienden a fragmentarse en formas bacilares y coccoides y algunas forman cadenas aéreas de conidios o artrosporos. Son grampositivas, algunas tienden a colorearse en forma irregular y a ser débil y parcialmente ácido resistentes.

Se solicita:

- Examen microscópico en fresco por campo oscuro.
- Gram.
- Serología: se detectan Ac específicos IgG por ELISA y por ID; como reactivo de laboratorio se utiliza un Ag proteico de *Nocardia asteroides*. Títulos de reactividad iguales o superiores a 256 sugieren proceso en actividad.

Exámenes serológicos especiales:

- Inmunoblot para nocardiosis (detecta Ac contra Ag proteico específico de *N. asteroides* de 54 kDa).
- Hibridación con sondas DNA específicas para especies de *Nocardia*.

Es aconsejable el estudio histopatológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994;7:213-64.
- Boiron P, Provost F. Use of partially purified 54-kilodalton antigen for diagnosis of nocardiosis by Western blot (immunoblot) assay. J Clin Microbiol 1990;28:328-31.
- McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994;7:357-417.

## PARACOCIDIODES BRASILIENSIS

Diagnóstico de paracoccidioidomicosis por:

Detección de Ac por ID; puede dar hasta un 5% de FR por cruzar con *Histoplasma*.

IB detecta Ac a una gp de 43 kD.



ELISA para IgG, IgM e IgA específicas contra *P. brasiliensis*. Estos Ac reaccionan con Ag citoplasmáticos de *P. brasiliensis*.

### Exámenes especiales

PCR para *P. brasiliensis*.

### BIBLIOGRAFÍA

- Blumer SO, Jalbert M, Kaufman L. Rapid and reliable method for production of a specific *Paracoccidioides brasiliensis* immunodiffusion test antigen. *J Clin Microbiol* 1984;19:404-7.
- Camargo ZP, Gesztesi J-L, Saraiva ECO, Tabora CP, Vicentini AP, Lopes JD. Monoclonal antibody capture enzyme immunoassay for detection of *Paracoccidioides brasiliensis* antibodies in paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2377-81.
- Soares CMA, Mollinari-Madlun EEWI, da Silva SP, Pereira M, Felipe MSS. Characterization of *Paracoccidioides brasiliensis* isolates by random amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1995;33:505-7.

### SÍFILIS

Agente etiológico: *Treponema pallidum*.

Se solicita:

Observación microscópica por campo oscuro. Se solicita en período temprano: primario y secundario, chancro y lesiones papulares húmedas, respectivamente. La observación microscópica por campo oscuro es la única prueba que revela el treponema activo con motilidad característica. Puede obtenerse un resultado negativo si existen pocos treponemas en la lesión, si el paciente se encuentra en tratamiento antibiótico local o general y/o si la lesión está cicatrizando.

El campo oscuro merece una recomendación específica por ser un excelente método para realizar, entre otros, el diagnóstico de *Treponema*, *Borrelia*, flora anaerobia, *clue cells* y *Trichomonas* con motilidad y flagelo atípicos (fig. 5-18).

Inmunofluorescencia directa para treponemas: detección de treponemas en improntas del material obtenido, fijadas sobre portaobjetos con acetona o metanol.

PCR para *T. pallidum*.

### Serología

Reacciones no treponémicas, no específicas, cardiolípinicas, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), RPR (reagína plasmática rápida) (figs. 5-19 y 5-20).

Reacciones treponémicas, específicas: FTA-ABS (prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes), TPHA o MHA TP (prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum* o de microhemaglutinación de *T. pallidum*) (fig. 5-21).

ELISA para treponema.

El Western blot para treponema con reactividad de anticuerpos G y/o M contra antígenos proteicos del treponema de masa molecular relativa 47-17 y/o 15 kDa revela la actividad sífilítica (fig. 5-22).

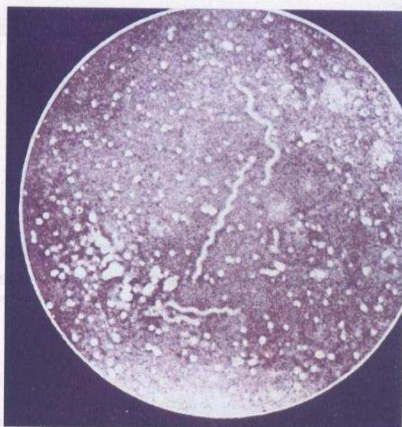


Fig. 5-18. Campo oscuro. Primera observación microscópica de *T. pallidum* por campo oscuro.

En general, el FTA-ABS positivo (reactivo) a la semana de aparecida la lesión, el TPHA y la VDRL lo hacen en dos semanas.

Todas las reacciones dan resultados reactivos en el secundarismo.

Después de un tratamiento adecuado durante el período temprano, todas las reacciones se negativizan (no reactividad) entre los 6 y los 24 meses, según el tiempo transcurrido entre la infección y el inicio del tratamiento adecuado. En el período tardío (latencia y tardío propiamente dicho) no hay agresividad treponémica, un 30% (treinta) de las VDRL van a la no reactividad, pero la permanencia de antígeno treponémico mantiene reactivas las reacciones específicas y un 70% de las VDRL lo hacen de por vida, sin importar los tratamientos antibióticos que se efectúen.

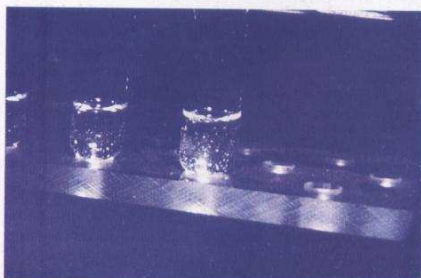


Fig. 5-19. VDRL. Reacción en tubo del *Venereal Disease Research Laboratory*, donde la reactividad se observa cuando hay aglutinación.



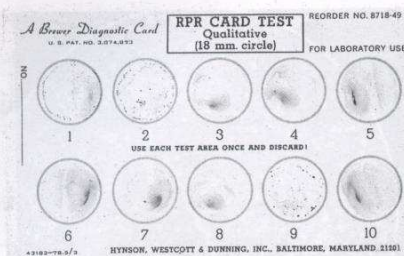


Fig. 5-20. RPR. Soporte plastificado para la reacción RPR (reagína plasmática rápida). La aglutinación corresponde al resultado reactivo. Si se observa un suave nacarado es no reactivo.

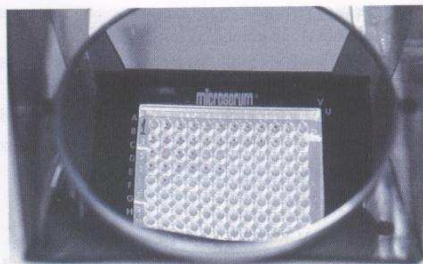


Fig. 5-21. TPHA. Lectura en placa de reacción específica con antígeno treponémico: hemaglutinación para *Treponema pallidum*.

Reacciones no treponémicas: son las de elección por ser cuantificables y permitir el control de la evolución de la enfermedad y la evaluación de la eficacia del tratamiento. Su reactividad en líquido cefalorraquídeo es compatible con neurolúes. Se cuantifican por dilución geométrica: puro, 2, 4, 8, 16, ... 1024, ... y el número se expresa acompañado por la palabra dils, apócope de dilución. Cuando da reactivo solo puro, es 1 dil (cuadro 5-1).

Reacciones treponémicas: se utilizan por su especificidad ante dudas diagnósticas o posibilidad de falsos reactivos. Su no reactividad en el líquido cefalorraquídeo excluiría neurolúes.

La FTA-ABS detecta anticuerpos antimembrana de *T. pallidum*. Es la reacción más sensible para sífilis y la primera en dar reactivo en la infección por *T. pallidum*.

La TPHA detecta anticuerpos anticitoplasmáticos de *T. pallidum*. Es útil cuando se procesan más de diez muestras diarias.

El método ELISA es útil para automatizar el diagnóstico serológico de sífilis.

#### Fenómeno de prozona

En reacciones no treponémicas, sueros sin diluir con títulos altos (mayores de 64 dils) pueden ser no reactivos por exceso de anticuerpos frente a una cantidad fija de antígeno y dar inmunocomplejos solubles. Esto se conoce como fenómeno de prozona y se observa en el período temprano secundario. En pacientes sintomáticos de este período corresponde solicitar VDRL directa y diluida 1/10 y en caso de reactividad, cuantificar.

#### Falso reactivo (FR)

Corresponde a reactividad de VDRL o RPR (no treponémicas) por patologías de etiologías no sifilíticas, como artritis reumatoidea, neuropatía lúpica, conectivopatías en general, lepra, tiroiditis de Hashimoto, parasitosis, dislipidemias y en los últimos años la infección por HIV se incorporó como causa de FR. Constituyen alrededor del 1% de las reactividades cardiolipínicas. Para determi-

nar que es FR se debe controlar con la no reactividad de una reacción treponémica.

#### Sífilis congénita

Se adquiere por transmisión placentaria.

Los treponemas se demuestran por campo oscuro en lesiones de piel, mucosas y/o secreciones, por ejemplo, nasales.

Títulos de VDRL o RPR iguales o mayores que los de la madre y un aumento en muestras sanguíneas seriadas durante los primeros 8 (ocho) meses correspondería a sífilis congénita.

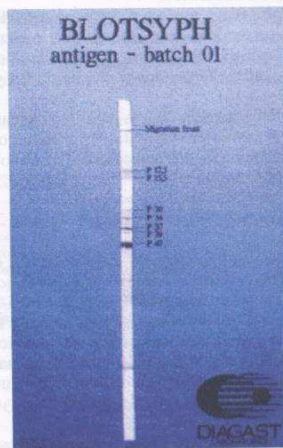


Fig. 5-22. Blot-Sif. Observación macroscópica de la reactividad sérica de un suero reactivo para sífilis frente a las proteínas de antígeno treponémico corridas sobre un soporte en forma de tira.



Cuadro 5-1.

F = femenino	M = masculino
<b>Cardiovascular</b>	
Colesterol en mg/dL	F y M = 150-215
HDL col. en mg/dL	F y M = 35-65
LDL col. en mg/dL	F y M = 75-115
Cociente col/HDL	F y M = menor de 5
Lípidos totales en mg/dL	F y M = 300-750
Triglicéridos en mg/dL	F y M = 50-150
CPK en U/L	F y M = 10-70
LDH en U/L	F y M = 100-240
<b>Hematología</b>	
Hemáties $\times 10^9/\text{mm}^3$	F = 3,5-5,2 M = 4,3-5,9
Hemoglobina g/dL	F = 12-16 M = 14-18
Volumen globular (hematocrito) en %	F = 36-48 M = 39-55
Leucocitos $\times 10^9/\text{mm}^3$	F y M = 4,0-10,0
Plaquetas $\times 10^9/\text{mm}^3$	F y M = 150-400
<b>Fórmula leucocitaria</b>	
Polimorfonucleares en %	F y M = 45-75
en cayado en %	F y M = 0-2
Eosinófilos en %	F y M = 1-5
Basófilos en %	F y M = 0-1
Linfocitos en %	F y M = 20-50
Monocitos en %	F y M = 1-6
Reticulocitos en %	F y M = 1-2
<b>Hígado</b>	
Bilirrubina total en mg/dL	F y M = 0,1-1,0
Colesterol en mg/dL	F y M = 150-230
Transaminasa oxalacética U/L	F = 5-31 M = 5-40
Transaminasa pirúvica U/L	F = 5-31 M = 5-40
Fosfatasa alcalina en adultos U/L	F y M = 100-280
Gammaglutamiltranspeptidasa en U/L	F = 4-18 M = 6-28
<b>Ionograma (electrolitos en mEq/L)</b>	
Sodio	F y M = 135-148
Potasio	F y M = 3,5-5,5
Bicarbonatos	F y M = 25-29
Cloruros	F y M = 94-109
Proteinatos	F y M = 14,6-19,4
Calcio	F y M = 4,25-5,3
Fósforo en mg/dL	F y M = 2,5-4,5
<b>Otros</b>	
Ácido úrico en mg/dL	F = 2,2-6,0 M = 3,5-7,5
Eritrosedimentación 1ª hora en mm	F = 1-10 M = 1-6
Glucosa en mg/dL	F y M = 60-110
Hierro en $\mu\text{g}/\text{dL}$	F y M = 60-160
<b>Proteinograma</b>	
Proteínas totales	
<b>Absolutos en g/L</b>	
Albumina	F y M = 60-80
Relativos en %	F y M = 56-62
Absolutos en g/L	F y M = 35-49
Globulinas	
Relativos en %	F y M = 38-44
<b>Absolutos en g/L</b>	
Alfas 1	F y M = 24-35
Relativos en %	F y M = 2-5
<b>Absolutos en g/L</b>	
Alfas 2	F y M = 1,6-4,0
Relativos en %	F y M = 7-10

(Continúa)

Cuadro 5-1. (Cont.)

<b>Absolutos en g/L</b>	
Beta	F y M = 4,0-8,0
Relativos en %	F y M = 8-13,5
<b>Absolutos en g/L</b>	
Gamma	F y M = 5,5-10,7
Relativos en %	F y M = 14-21
<b>Absolutos en g/L</b>	
Riñón	F y M = 9,0-15,4
Urea en mg/dL	F y M = 15-55
Creatinina en mg/dL	F y M = 0,6-1,5

**Detección de IgM específica anti-*T. pallidum***

La respuesta inmune humoral comienza con la síntesis de la inmunoglobulina específica IgM. En la sífilis, su producción comienza en el período temprano primario (chancro), que decrece con rapidez con el tratamiento adecuado, y disminuye lentamente por su evolución natural al período tardío de latencia.

A diferencia de las IgG (peso molecular 160.000), las IgM (peso molecular 1.000.000) no atraviesan las barreras placentaria o hematoencefálica intactas). La presencia de IgM anti-*T. pallidum* en suero de recién nacido es un marcador de sífilis congénita. Muchas veces esta IgM específica recién es detectable a partir de las 3 semanas a los 6 meses del nacimiento.

La reactividad de la IgM específica corresponde a sífilis adquirida in utero.

En el adulto es la primera reacción que da positiva o en reinfecciones. En el líquido cefalorraquídeo es indicativa de neurosífilis.

La no reactividad de la IgM anti-*T. pallidum* es importante en la evolución serológica de la sífilis. Ante la eficacia del tratamiento, es la primera reacción en negativizar.

**Resumen**

*Sífilis. Reacciones de laboratorio de menor a mayor complejidad*

1. Campo oscuro
2. VDRL / RPR
3. TPHA / FTA-ABS
4. IgM sífilítica
5. Western blot para <i>T. pallidum</i>
6. Reacción en cadena de la polimerasa



### Aplicación de la biología molecular en la sífilis

#### ¿En qué se basan los exámenes de laboratorio para el diagnóstico de sífilis?

Los exámenes de laboratorio que contribuyen al diagnóstico de sífilis se basan en la detección de su agente etiológico, *Treponema pallidum* por observación microscópica en fresco,  $\times 600$ , mediante condensador de campo oscuro (CO) o por inmunofluorescencia directa y/o por inoculación de la muestra en estudio en testículos de conejo, para comprobar si produce o no orquitis sifilítica.

#### ¿Cómo se realiza el diagnóstico serológico?

El diagnóstico serológico se realiza con antígenos treponémicos mediante inmunocromatografía para *T. pallidum* (Western blot para *T. pallidum*), FTA-ABS, TPHA o pruebas no treponémicas (cardiolipínicas) como VDRL y RPR.

El blot *T. pallidum* se considera reactivo (positivo) si se obtiene reactividad en las bandas que indican masa molecular relativa de los antígenos treponémicos en posición 15.5, 17 y 47 kD, posiciones que corresponderían a IgM específica.

### PCR PARA *T. PALLIDUM*

#### ¿Qué pone en evidencia la PCR?

Pone en evidencia la presencia de componentes específicos de *T. pallidum*, es decir, segmentos de su DNA. Como los treponemas no pueden cultivarse in vitro, es importante el aporte de la metodología molecular, en especial en la sífilis perinatal.

#### ¿Qué permite amplificar la PCR?

La PCR permite amplificar fragmentos específicos del DNA genómico de *T. pallidum*, en materiales obtenidos de ulceraciones o sueros; su reactividad depende de la etapa sifilítica (se obtienen los mejores resultados en niños y en adultos en el período temprano), de la conservación, el tipo y la representatividad de las muestras en estudio.

#### ¿Qué otras aplicaciones tiene la PCR?

Se aplica en:

- Tratamientos terapéuticos inadecuados y/o incompletos.
- Ulceraciones clínicamente sospechosas con campo oscuro negativo.
- Neurolíes, detección en LCR.
- Perinatal, detección en líquido amniótico.
- Diferenciar situaciones serológicas.
- Infecciones con chancro de inoculación inadvertido clínicamente por situación anatómica (cuello uterino) o por tratamiento antibiótico concomitante por otras causas infecciosas o por profilaxis, que no llega a ser treponémica, pero enmascara el chancro.

#### ¿Qué se hace luego de la limpieza de la lesión?

Luego de la limpieza de la lesión con solución salina fisiológica, se obtienen las muestras, por el mejor raspado posible con hisopo tipo cepillo (*citobrush*). Si se procesan dentro de la 48-72 horas, la conservación es a  $-20^{\circ}\text{C}$ ; si se procesan más allá de este período, se mantienen a  $-70^{\circ}\text{C}$  en Amplicor Specimen Transport Medium Roche (STM).

#### ¿Qué ejemplos prácticos de amplificación para *T. pallidum* podemos tener?

Segmento marcado en el gen para su codificación: TpN47-kDa (gen inmunógeno de membrana).

Secuencia de los cebadores y las sondas:

Cebador codificante: 5'-biotinyl-GAAGTTTGTC CCACTGTGCGGTT(537-559 n)

Cebador no codificante: 5'-biotinyl-CAGAGCCATCAG CCCTTTTCA(797-776 n)

Sonda: 5'-BSA-CGGGCTCTCCATGCTGCTTAC CTTA(700-675 n)

BSA: albúmina sérica bovina (n = posición del nucleótido por amplificar).

Otra variación en fragmentos más cortos de DNA del gen TpN47-kDa corresponde a los siguientes cebadores:

Codificante: 5'-CGTGTGTTATCAACTATGG (987-1005 n)

No codificante: 5'-TCAACCGTGACTCAGTGC (1277-1286 n)

#### ¿Qué se incorpora en el proceso?

Normalmente, en el proceso se incorporan "random hexamers" que son cebadores de 6 nucleótidos con todas las secuencias posibles ubicadas al azar; por lo tanto, permiten el acoplamiento a todo proceso de retrotranscripción.

### BIBLIOGRAFÍA

- Burstain JM, Grimpel E, Lukehart SA, Norgard MV, Radolf JD. Sensitive detection of *Treponema pallidum* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;29 (1):62-9.
- Centurión-Lara A, Castro C, Shaffer JM, Van Voorkis WC, Marra C, Lukehart SA. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1997;335(6):1348-52.
- Flichman JC, Barrera AE, Casco RH, Seefeld L. Orientación Dermatológica en Medicina Interna. Capítulo XX. ETS. Ed López; 1995. p. 126-36.
- Flichman JC, Belli L, Parisi AE, Ozino Caligaris F. Enfermedades de transmisión sexual y SIDA. Capítulo XIV. Sífilis. Diagnóstico de Laboratorio. Ed López; 1997. p. 105-19.
- Flichman JC, Walter Belda Jr, Naud Paulo, Becker EJ. DST & AIDS. Ed Artes Médicas Sul Ltda; 1993. p. 57-78.
- Flichman JC. Programa de Educación a Distancia en Dermatología. 1996. Módulo N° 4, p. 34-6.
- Flichman JC. Sífilis, microbiología e inmunología. DST. Ed Cultura Médica 4°. 1995. p. 48-85.
- Larsen SA, Hunter EF, Kraus SJ, Whittington WL. Diagnostic tests. En: Larsen SA, Hunter EF, Kraus SJ, editors. Manual of Test for Syphilis. American Public Health Association; 1990.
- Pietravalle M, Pimpinelli F, Maini A, Capoluongo E, Felici C, D'auria Carlo A, Ameglio F. Diagnostic relevance of polymerase chain reac-



tion technology *T. pallidum* in subjects with syphilis in different phases of infection. *New Microbiol* 1999;22(2):99-104.

Wicher K, Noordhoek GT, Abbruscato F, Wicher V. Detection of *Treponema pallidum* in early syphilis by DNA amplification. *J Clin Microbiol* 1992;30:497-500.

Zrein M, Maure I, Boursier F, Soufflet L. Recombinant antigen-based enzyme immunoassay for screening of *Treponema pallidum* antibodies in blood bank routine. *J Clin Microbiol* 1995;33:525-7.

## TÉTANOS. *CLOSTRIDIUM TETANI*

Su incidencia aún se utiliza para evaluar epidemiológicamente la salud materno-infantil. Si se desconoce la existencia de vacunación previa, la recomendación es utilizar como profilaxis terapéutica en forma simultánea primero gammaglobulina humana antitetánica (anticuerpos listos para actuar) y a continuación vacunar con toxoide tetánico (tetanospasmina, neurotóxica), incluso antes de obtener los resultados de laboratorio.

Los exámenes que pueden solicitarse son:

- Anticuerpos IgG contra *C. tetani* por hemaglutinación; cualquier título que se obtenga es protector.
- Anticuerpos IgG contra toxoide tetánico por ELISA; se consideran útiles títulos mayores de 0.15 UI/mL. La vacuna induce producción de IgG específica en sus idiotipos IgG 1 e IgG 4.

La inmunidad obtenida por vacunación va declinando con la edad, en especial en mujeres.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dowell VR Jr. Botulism and tetanus: selected epidemiologic and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis* 1984; 6(Suppl 1):S202-S207.
- Finegold SM. 1977. Anaerobic bacteria in human disease. New York: Academic Press, Inc; 1977.
- Sanford JP. Tetanus, forgotten but not gone. *N Engl J Med* 1995;332:812-3.

## TOXOPLASMOSIS

En los estudios serológicos se solicita:

- Anticuerpos IgM específicos contra *Toxoplasma gondii*.

Esta determinación se realiza por IFI y/o (fig. 5-23):

- MAC EIA: IgM anticuerpo de captura EIA.
- ISAGA: (immunosorbent agglutination assay).

Reacción de Remington y Desmonts: es una determinación de aglutinación directa diferencial con trofozoítos particulados inertes de *T. gondii*. Titula la IgG específica del suero en estudio con incubación o no del suero con 2-mercaptoetanol. Si existe diferencia entre los títulos, indica reactividad para IgM específica, es decir, proceso en actividad.

Centros especializados realizan la reacción de Sabin y Feldman, basada en la propiedad del suero en estudio de

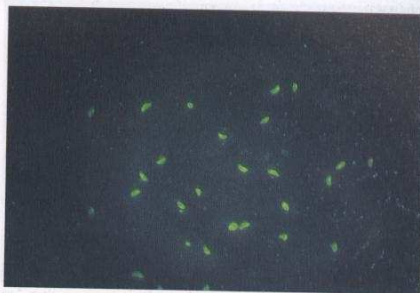


Fig. 5-23. Observación microscópica  $\times 400$  por inmunofluorescencia indirecta con suero reactivo.

impedir la tinción de los parásitos por el azul de metileno. Tiene la dificultad de que se debe trabajar con *T. gondii* vivos, que pueden infectar a los profesionales que realizan la técnica.

La determinación de IgG específica para *T. gondii* tiene valor cuando es no reactiva (negativo), por indicar que la persona no estuvo en contacto con el protozoario. Excepto con títulos de IgG específica reactivos, mayores de 1024, para dar valor al resultado obtenido, debe estar acompañado por algún síntoma o signo clínico.

Las embarazadas no reactivas, deben controlarse cada trimestre porque el problema consiste en la infección durante el embarazo.

Si solo se dispone de IgG específica, su utilidad reside en la detección de seroconversión, es decir, la cuadruplicación del título basal, en un período de tres o cuatro semanas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 89-195.
- Duffy KT, Wharton PJ, Johnson JD, New L, Holliman RE. Assessment of immunoglobulin M immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for detecting toxoplasma specific IgM. *J Clin Pathol* 1989;42:1291-5.
- Wreghitt TG, Balfour AH. Evaluation of the immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for detecting toxoplasma gondii-specific IgM in heart transplant recipients- comparison with  $\mu$ -capture ELISA. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1990;4:137-41.

## El laboratorio bioquímico en las enfermedades autoinmunes

Posibles mecanismos:

### 1) Humoral:

- 1.1) Anticuerpos (Ac) contra autoantígenos; su reactividad puede corresponder de manera específica a



una patología, o reaccionar por mayor sensibilidad que especificidad, a los autoantígenos, que presentan cierta proporción de mosaico antigénico común para enfermedades interrelacionadas.

Solicitar ANF (factor antinuclear)

FR (factor reumatoideo)

Autoanticuerpos:

SS-A/Ro

SS-B/La (síndrome de Sjögren)

Jo 1

Sm (Smith)

(Sm corresponde al apellido del primer paciente donde se determinó este Ac) Jo/Ro/La son las primeras dos letras del apellido de los pacientes en los que se determinaron estos Ac.

Scl 70 (esclerodermia)

RNP; son autoanticuerpos contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (sn RNP) y ribonucleoproteínas celulares pequeñas (sc RNP).

Tiroides (TSH ultrasensible, ATPO ultrasensible y Acantimicrosómicos)

Complemento total, fracciones C3 y C4.

Proteinograma electroforético.

Inmunoglobulinas (Ig) GAME (E para detectar posible alergia).

IgA secretora en saliva/IgA secretora en mucosas.

1.2) Los "depósitos" de inmunocomplejos circulantes (ICC) = (antígenos virales y/o bacterianos + sus Ac + complemento) vuelcan su exceso en la circulación general. Los ICC pueden depositarse y pasar a sangre periférica, desde cualquier parte del organismo, tanto en la sístia vascularis como en el plexo coroide, el cerebro y los glomérulos renales.

1.3) Anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos/perinucleares (ANCA C y ANCAa P) característicos de vasculitis necrosante y granulomatosis.

2) Celular: respuesta inmune mediada por células; en la práctica diaria: subpoblaciones linfocitarias. Se solicita:

CD3, CD4, CD8 (CD: cluster differentiation)

CD3 = Linfocitos timo dependientes

CD4 = Linfocitos T helper; son los referidos de la inmunidad.

CD8 = Linfocitos supresores (citotóxicos); actúan sobre targets presentados por los CD4.

Recordar: hemograma, eritro, glucemia, hemoglobina glucosilada, creatinina y que estamos en la época del HIV.

### Infecciones bacterianas en actividad (no colonización)

Dosaje de ácido láctico en sangre: las infecciones bacterianas, por glucogenólisis, tienden a la acidosis.

### COLORACIÓN DE GRAM

Esta doble coloración se utiliza mucho como técnica diagnóstica micromicrobiológica, por lo que resulta de interés profundizar el concepto de microorganismos grampositivos o gramnegativos.

Con material obtenido de los focos en estudio, se practica un extendido sobre un portaobjetos, se fija por desecación, por lo general a la llama del mechero Bunsen o en acetona fría o alcohol absoluto, y se colorea. Se combina sobre el preparado una solución de violeta de Genciana o de cristal violeta, con una solución yodada. Esta mezcla es captada firmemente por las bacterias grampositivas. Se lava entonces con alcohol, el cual destiñe los gérmenes que no tomaron el color azul-violeta. Por último, se baña con fucsina de Ziehl o con safranina, con lo que los microbios gramnegativos adquieren el tono rojizo del colorante de la segunda etapa. Los citoplasmas de las posibles células presentes quedan rosados y sus núcleos azul-violeta.

Cultivo otorrinofaríngeo, con identificación del germen y antibiograma.

Prueba Slime cuantitativa para detectar adhesividad patológica del germen aislado.

### Guía práctica para el pedido de análisis bioquímicos

Sensibilidad, corresponde a la obtención de un resultado positivo. Como bien indica la palabra "sensibilidad", el análisis puede dar reactividad (positividad) con una patología ocasionada por un agente etiológico, relacionado antigénicamente con la enfermedad en investigación.

Especificidad de una reacción corresponde a resultados negativos en ausencia de la patología buscada.

Conclusión: a mayor sensibilidad de una prueba de laboratorio, menor especificidad y viceversa.

Reproducibilidad: es la obtención, al repetir un examen sobre una misma muestra, de valores clínicamente aceptables. No debe existir una diferencia mayor en más o menos de un 5% cuando los resultados se expresan cuantitativamente.

Además de la solicitud de exámenes específicos, éstos siempre deben acompañarse de análisis generales:

- Orina completa. En general se recomienda obtener el chorro medio de la primera orina de la mañana. Este tipo de recolección permite su examen físico-químico, la observación de sedimento microscópico y, en caso necesario, cultivo puro. El examen de orina permite evaluar función renal, detectar presencia de glucosuria, cetonuria en diabéticos, hematuria en casos de lesión renal o litiasis e infección urinaria mediante el cultivo (figs. 5-24 a 5-28).
- Hemograma con plaquetas.
- Eritrosedimentación.
- Proteína C reactiva.
- Proteinograma electroforético.
- Glucemia.



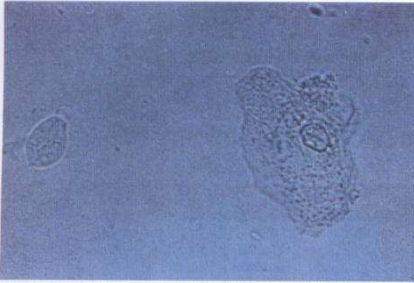


Fig. 5-24. Células epiteliales.

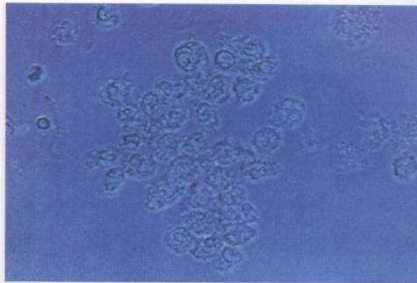


Fig. 5-26. Agrupación de leucocitos (piocitos), que revelan infección o inflamación.

Ante valores (repetidos dos o más veces) en límites superiores de glucemia, se solicita:

- Hemoglobina glucosilada.
- Fructosamina.

Para inmunidad humoral:

- IgA sérica.
- IgG sérica.
- IgM sérica.
- IgA secretora en saliva.
- IgA en mucosa bucal y/o nasal.
- IgE sérica.
- Complemento sérico total.
- Complemento fracción C3.
- Complemento fracción C4.

Para inmunidad celular:

- Beta<sub>2</sub>-microglobulina.
- Subpoblaciones linfocitarias.
- CD3.
- CD4.

- CD8.
- CD19 (linfocitos B).

Siempre es mejor determinar antígenos (agente etiológico) que anticuerpos.

Los anticuerpos específicos IgA y/o IgM en general son pronósticos de proceso en actividad. Los anticuerpos IgG indican que el paciente tiene o tuvo determinada enfermedad.

Recordar:

- Para la obtención de muestras, el paciente debe concurrir sin medicación local o general 24 horas antes, mejor 48 horas, en condiciones normales de higiene.
- Enviar solicitud del examen con diagnóstico presuntivo.
- Si se realiza el envío de la muestra, utilizar materiales adecuados y una identificación correcta, fecha y hora de la obtención (fig. 5-29).
- Obtener una muestra representativa por hisopado o cepillado. Especificar lugar de obtención de la muestra.

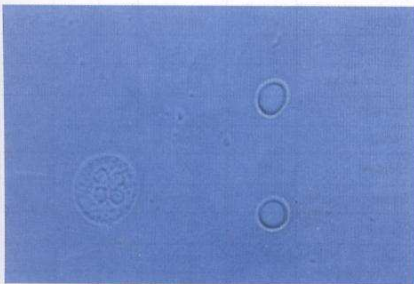


Fig. 5-25. Leucocito polimorfonuclear y hemafís.

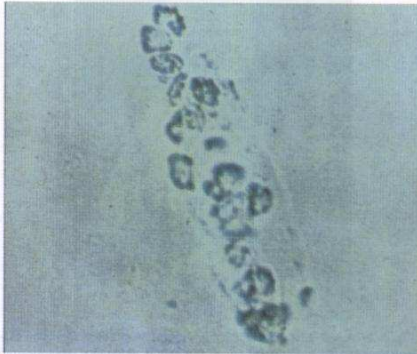


Fig. 5-27. Cilindro hialino con inclusiones leucocitarias.

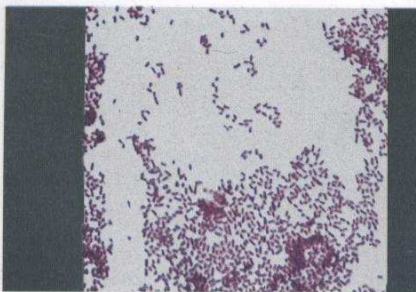


Fig. 5-28. Cocobacilos gramnegativos.



A



B

Fig. 5-29. A y B. Los materiales biológicos deben recolectarse con elementos adecuados que permitan su transporte adecuado. Las muestras deben identificarse bien y adjuntar el posible diagnóstico presuntivo.

– Si se obtienen, por primera vez, tratar de consultar con el laboratorio respecto del material, del medio de transporte y de la metodología para la correcta obtención de una muestra.

Todas las muestras deben recogerse con elementos estériles y enviarse en recipientes estériles.

Cuadro 5-2.

	Unidad práctica	Unidades SI	Práctica a SI Factor de conversión	SI a práctica
<b>Ácido úrico</b>	mg/dL	mmol/L	0,05948	16,9
Ejemplo	5,3	0,32		
<b>Albumina</b>	g/dL	mmol/L	10	0,1
Ejemplo	4,82	48,2		
<b>Calcio en sangre</b>	mg/dL	mmol/L	0,25	4
Ejemplo	9,7	2,425		
<b>Cloro</b>	mEq/L	mmol/L	1	1
Ejemplo	96	96		
<b>Colesterol</b>	mg/dL	mmol/L	0,0259	38,61
Ejemplo	208	5,39		
<b>Colesterol HDL</b>	mg/dL	mmol/L	0,0259	38,61
Ejemplo	53	1,3727		
<b>Colesterol LDL</b>	mg/dL	mmol/L	0,0259	38,61
Ejemplo	114	2,95		
<b>Creatinina</b>	mg/dL	μmol/L	88,4	0,0113
Ejemplo	1,08	95,5		
<b>Fosfato</b>	mg/dL	mmol/L	0,323	3,1
Ejemplo	3,9	1,26		
<b>Fósforo</b>	mg/dL	mmol/L	0,323	3,1
Ejemplo	4,2	1,36		
<b>Glucosa</b>	mg/dL	mmol/L	0,0555	18,02
Ejemplo	86	4,77		
<b>Hierro</b>	μg/dL	μmol/L	0,179	5,587
Ejemplo	98	17,5		
<b>Lípidos totales</b>	mg/dL	g/L	0,01	100
Ejemplo	820	8,2		
<b>Potasio</b>	mEq/L	mmol/L	1	1
Ejemplo	5,6	5,6		
<b>Proteínas totales</b>	g/dL	mmol/L	10	0,1
Ejemplo	7,8	78		
<b>Sodio</b>	mEq/L	mmol/L	1	1
Ejemplo	128	128		



## Valores de referencia más utilizados en exámenes de sangre

Véase el cuadro 5-2.

Desde hace algunos años, los valores impuestos por la práctica bioquímica diaria son expresados por algunos

Laboratorios de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades (SI).

En caso de no estar informados los valores normales correspondientes, se adjunta la transformación de la Unidad.

## El laboratorio de microbiología en la clínica estomatológica

JOSE R. GARCÍA

Los tratamientos antimicrobianos modernos y la aparición de nuevos grupos de resistencia en los agentes infecciosos o el resurgimiento de viejas enfermedades que ya se creían bien dominadas por la medicina como la tuberculosis han llevado nuevamente al laboratorio de microbiología a la clínica.

El desarrollo de la microbiología clínica en la relación estrecha con la clínica estomatológica.

Es imprescindible que los nuevos procedimientos de diagnóstico conozcan como actuar frente a un paciente infectado cuya función se torna diferente para el diagnóstico clínico.

Cuando este proceso implique un riesgo para la integridad física del paciente, cualquier profesional no debe esperar de ser especialista, tiene que estar capacitado para proyectar medidas para un diagnóstico microbiológico.

¿Cómo solicitar un estudio bacteriológico?

La respuesta está en el buen criterio del odontólogo que pudiera tener en cuenta las siguientes interrogantes:

1. ¿Hay frotis o una lesión infecciosa? En caso de ser positivo, ¿cómo se ha conducido el hábitat, el tratamiento, el diagnóstico, el control, el pronóstico diferencial?

2. ¿El paciente está bajo medicación antibiótica? Si es así, ¿qué antibiótico sospecha? Si no es posible, ¿cómo se controla los resultados?

3. ¿Hay una estrategia sobre el tipo de material que debe obtenerse (punto infeccioso, secreciones, pus, etc.)? ¿Cómo diferenciar ese material? ¿Qué técnicas utilizar? ¿Frotis, punto o aspiración, etc.

4. ¿La cantidad y la calidad de la muestra será suficiente para el estudio que se quiere solicitar? Cantidades muy pequeñas de material a veces serían suficientes para el estudio. A modo de guía aconsejamos obtener como mínimo entre 0.5 y 1 g/l.

5. ¿Qué estudio se va a solicitar al laboratorio? Es importante saber que vamos a pedir y para qué. Muchas veces el profesional cree que bastaría el laboratorio de microbiología con un simple pedazo de "material microbiológico" por lo amplio del término el microbiólogo no sabe qué es lo que verdaderamente

nos pide el paciente. Los estudios deben ser pedidos de pedio lo más completo posible.

6. ¿Hay riesgo de contaminación? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

7. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte? ¿Hay riesgo de contaminación? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

8. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

9. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

10. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

11. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

12. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

13. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

14. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

15. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

16. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

17. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

18. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

19. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

20. ¿El estudio clínico que se va a solicitar es de rutina o es un estudio de diagnóstico? ¿Hay riesgo de infección? ¿Hay riesgo de lesión? ¿Hay riesgo de muerte?

## El laboratorio de microbiología en la clínica estomatológica

Jorge Balestrieri

Los tratamientos antimicrobianos modernos y la aparición de nuevas formas de resistencia en los agentes infecciosos o el resurgimiento de viejas enfermedades que ya se creían casi dominadas por la medicina como la tuberculosis han acercado nuevamente el laboratorio de microbiología a la clínica.

El objetivo de la microbiología clínica es la colaboración estrecha con la clínica estomatológica.

Es imprescindible que las nuevas generaciones de odontólogos conozcan cómo actuar frente a un proceso infeccioso cuya curación se torna dificultosa ante el tratamiento empírico.

Cuando este proceso implique un riesgo para la integridad física del paciente, cualquier profesional sin necesidad de ser especialista tiene que estar capacitado para recolectar muestras para un diagnóstico microbiológico.

Pero, ¿cuándo solicitar un estudio bacteriológico?

La respuesta está en el buen criterio del odontólogo, quien deberá tener en cuenta los siguientes interrogantes.

- ¿Estoy frente a una lesión infecciosa? En esto debe primar la conducta de haber realizado previamente un diagnóstico clínico presuntivo diferencial.
- ¿El paciente está bajo medicación antibiótica? Si es así, ¿podemos suspenderla? Y si no es posible, ¿tendrán validez los resultados?
- Delinear la estrategia sobre el tipo de material que podrá obtener (tejido infectado, secreciones, pus, etc.).
- ¿Cómo obtendré ese material? ¿Qué técnicas utilizaré? Biopsia, punción, aspiración, etc.
- ¿La cantidad y la calidad de la muestra será suficiente para el estudio que voy a solicitar? Cantidades muy pequeñas de material a veces tornan imposible cualquier estudio. A modo de guía aconsejamos obtener como mínimo entre 0,5 y 1 mL.
- ¿Qué estudios voy a solicitar al laboratorio? Es importante saber qué vamos a pedir y para qué. Muchas veces ocurre que el profesional envía el material al laboratorio de microbiología con un simple pedido de "estudio microbiológico"; por lo amplio del término, el microbiólogo no sabrá qué es lo que verdaderamente

queremos. Entonces, recordemos llenar un protocolo de pedido lo más completo posible.

### PAUTAS PARA LA RECOLECCIÓN Y EL PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

- 1) La muestra elegida debe ser representativa del proceso patológico. Por ejemplo, si el material se obtuvo con un hisopo de la boca de salida de una fistula, es muy probable que en la muestra estén presentes microorganismos saprofitos de la piel. Pero será diferente si ese material se obtiene por biopsia o aspiración dentro del trayecto fistuloso.
- 2) Se deberá recolectar una cantidad suficiente de material para el estudio solicitado.
- 3) Debe prestarse especial cuidado y atención en evitar la contaminación de la muestra con microorganismos ajenos a la infección.  
La recolección de la muestra es un acto de cirugía menor; por lo tanto, se utilizará instrumental estéril (fig. 6-1) y se empleará una técnica aséptica.
- 4) El envío del material deberá realizarse sin demoras al laboratorio para su procesamiento.
- 5) Es aconsejable, si el cuadro clínico lo permite, que la toma de la muestra se realice antes de la administración de antimicrobianos.
- 6) Recolectar la muestra en el estadio más apropiado.
- 7) El microbiólogo de laboratorio debe rechazar las muestras que no se han obtenido en forma adecuada.

El pasar por alto cualquiera de estas normas podrá llevar al fracaso el estudio solicitado, con la consiguiente pérdida de tiempo y de recursos. Siempre hay que tener presente que en la resolución de los procesos infecciosos es fundamental la rapidez con que se actúe.

### PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

El fracaso en el aislamiento de un germen obedece en un porcentaje alto a una toma deficiente de las muestras





Fig. 6-1. A y B. Instrumental necesario para realizar la toma de una muestra por biopsia.

o a fallas en su transporte más que a una falla en las técnicas de cultivo. Téngase presente que pueden ser causas de fracaso:

- Un diagnóstico clínico presuntivo equivocado.
- Paciente bajo medicación antimicrobiana.
- Cantidad de material escaso o insuficiente.
- Elección incorrecta del sitio de la toma.
- Contaminación con microorganismos ajenos a la lesión, ya sea en el momento de la toma o en el laboratorio.

La metodología de la toma del material se adecuará a la lesión clínica que manifieste el proceso infeccioso. A modo de guía, a continuación se describen los métodos utilizados con más frecuencia en la recolección de muestras.

### BIOPSIA

Es un procedimiento quirúrgico menor, cuya finalidad es obtener una muestra de tejido para diagnóstico microbiológico o histopatológico.

#### Tipos de biopsias

- Por afeitado de la lesión o "shaving".
- Con sacabocados o "punch".

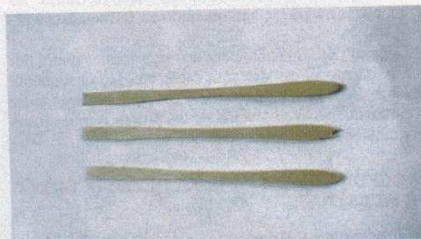


Fig. 6-2. Espátulas de madera para la toma de material por raspado.

- Escisional. Se realiza con bisturí; se extirpa la lesión en forma completa.
- Incisional. También se utiliza el bisturí; en este caso se toma una muestra parcial de la lesión.

Debe recordarse que si la muestra se envía al laboratorio de microbiología, debe transportarse en un medio apropiado, como el medio de Stuart, que permitirá que los microorganismos lleguen viables al microbiólogo. Pero si la muestra se enviara al patólogo, debe mandarse en formol al 10 o 15%.

### RASPADO METÓDICO

Se realiza con una cureta curva y roma o con un bajalenguas pequeño de madera, que en forma lenta y suave se desliza sobre la superficie en examen. Se utiliza en lesiones estomatoescamosas o ante la presunción de candidiasis (fig. 6-2).

### DESCOSTRADO

Está indicado en las lesiones en las que se quiere apreciar las características de la superficie subyacente.

Es de utilidad en lesiones exudativas y con pérdida de sustancia, por ejemplo, en el chancre sifilítico.

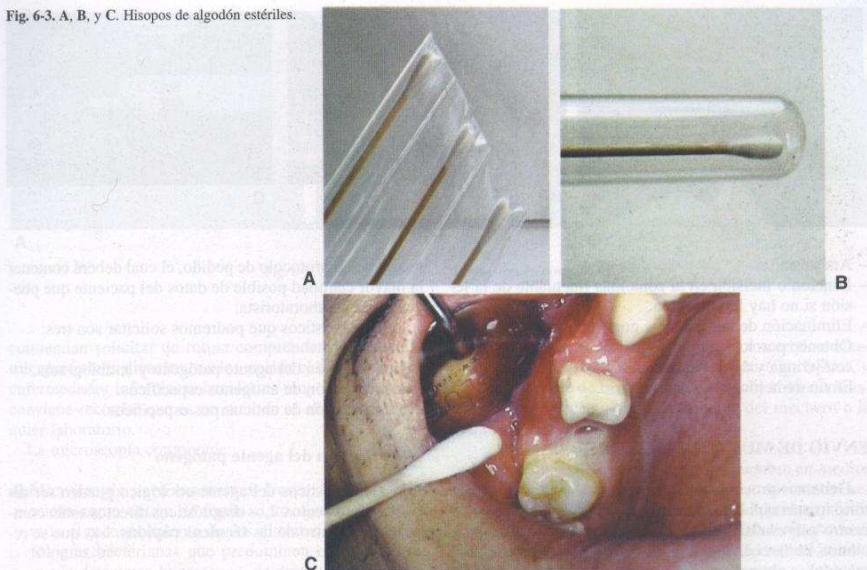
### HISOPADO

Se realiza con hisopos de algodón estériles (fig. 6-3 A-C). Esta técnica no es aconsejable cuando se sospecha la presencia de gérmenes anaerobios, debido a la excesiva exposición del material al efecto del oxígeno.

### PUNCIÓN

Se realiza con un elemento punzante estéril (aguja). Sirve para diferenciar si la lesión es sólida o de contenido líquido. Es de utilidad en lesiones vesiculosas y ampollares (fig. 6-4).

Fig. 6-3, A, B, y C. Hisopos de algodón estériles.



### CURETAJE

Se utilizan distintos tipos de curetas con una intensidad mayor que el raspado. Es de utilidad en algunas enfermedades virales (molusco contagioso) y en ciertos tumores.

### ASPIRACIÓN

Es de elección en procesos piógenos bucodentales y está especialmente indicada para la recolección de material para cultivos en anaerobiosis. Se utilizan una jeringa y una aguja estériles, a las que previamente se les expulsa todo el aire (fig. 6-5 A-C).

### ELEMENTOS E INSTRUMENTAL ESTÉRIL DE USO CLÍNICO NECESARIOS PARA REALIZAR UNA TOMA DE MATERIAL

- Portaobjetos.
- Tapones de goma.
- Frascos tipo penicilina.
- Hisopos.
- Jeringas.
- Tijeras.
- Medios de transporte.
- Tubos de ensayo.
- Frascos de boca ancha.
- Frascos con agua destilada estéril.

- Bajalengua.
- Bisturí.
- Envases rígidos de transporte.

### PASOS CLÍNICOS PARA LA OBTENCIÓN DE UNA MUESTRA

- Antisépsia.
- Eliminación del exceso de antiséptico con una gasa embebida en agua destilada estéril.

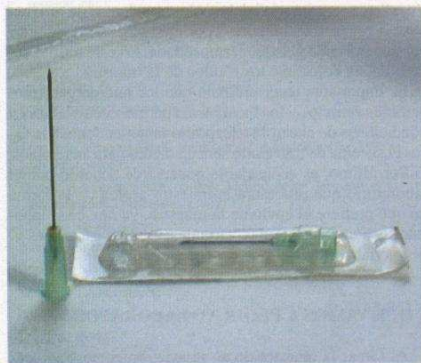


Fig. 6-4. Aguja para punción.





Fig. 6-5. A, B, y C. Toma de material por aspiración.

- Anestesia.
- Punción o incisión en la zona más fluctuante de la lesión si no hay fistulización.
- Eliminación de las primeras gotas que se obtienen.
- Obtener por lo menos 0,5 mL de material purulento con jeringa y aguja estériles.
- Envío de la muestra al laboratorio.

mediante un protocolo de pedido, el cual deberá contener la mayor cantidad posible de datos del paciente que puedan guiar al laboratorista.

Los diagnósticos que podremos solicitar son tres:

- Identificación del agente patógeno y antibiograma.
- Identificación de antígenos específicos.
- Identificación de anticuerpos específicos.

### ENVÍO DE MUESTRAS AL LABORATORIO

Debemos procurar que las muestras lleguen al laboratorio lo más rápido posible. Si la muestra se obtuvo en un centro asistencial que cuenta con laboratorio (hospital, clínica, etc.), el arribo al laboratorio será inmediato; si el material se obtuvo en un consultorio privado y a modo de guía, en caso de anaerobios el tiempo de arribo no debería exceder los 15 minutos. Con otros microorganismos se puede demorar 12 a 18 horas o incluso más, siempre y cuando la muestra se mantenga en una heladera.

Las muestras deben colocarse en envases resistentes a prueba de roturas y posibles pérdidas, con especial atención en no contaminar la superficie exterior durante su manipulación. Si el material va en tubos de ensayos, se debe verificar que los tapones estén bien ajustados; en lo posible deben usarse tapones de goma o con rosca, en tanto que el tapón de algodón no es aconsejable ya que puede mojarse si la muestra no se traslada en posición vertical (fig. 6-6 A y B). Cuando exista la posibilidad de contaminación, el envase original que contiene la muestra o "envase primario" debe colocarse dentro de otro envase o "envase secundario"; por ejemplo, se puede utilizar una bolsa de plástico termosellada. En este último envase deben colocarse los rótulos de la muestra.

Es importante tener presente que los microorganismos aerobios estrictos y los facultativos permanecen viables en condiciones de anaerobiosis; por lo tanto, en todos los casos el sistema de transporte será un medio para anaerobios.

Por último, es aconsejable ponerse de acuerdo con el laboratorio que procesará la muestra acerca de la forma en que prefiere el envío de la muestra, ya que cada laboratorio tiene sus propias variantes y en ocasiones es el propio laboratorio el que proveerá el envase.

### ¿QUÉ VAMOS A PEDIR AL LABORATORIO?

Al tomar la muestra de un proceso infeccioso ya tendremos que saber qué vamos a solicitar al laboratorio

### Identificación del agente patógeno

Los diagnósticos del agente etiológico pueden ser **directos** o **indirectos**. Los diagnósticos directos están comprendidos dentro de las **técnicas rápidas**. Las que se re-



Fig. 6-6. A y B. Formas de envío de muestras al laboratorio.



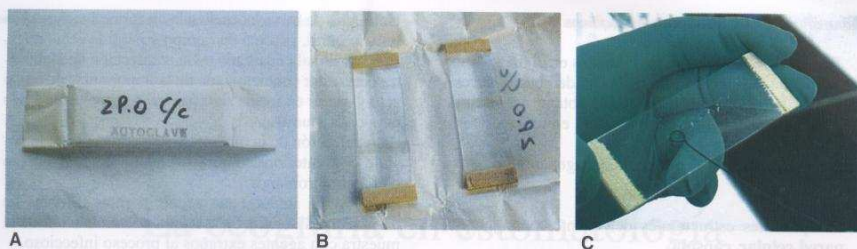


Fig. 6-7. A, B, y C. Extendido de muestras en portaobjeto.

comiendan solicitar de rutina comprenden los **estudios microscópicos directos**, en los cuales el diagnóstico de enfermedades infecciosas bucales es muy limitado, pero conviene recordar que es un método al alcance de cualquier laboratorio.

La microscopia comprende:

- Microscopia para examen en fresco.** Se realiza con microscopio óptico de fondo claro. Su utilidad se limita al reconocimiento de los distintos tipos de morfologías bacterianas que predominen en la muestra; puede detectarse la presencia de protozoos y hongos, que por su tamaño mayor que el de las bacterias son de fácil visualización por este método. Como ejemplo podemos citar la toma de material de una presunta **candidiasis** y su observación con azul de lactofenol en el microscopio óptico.
- Microscopia óptica de campo oscuro y de contraste de fases.** Si las muestras se observan por estos métodos, además de ver la morfología, podremos apreciar los distintos tipos de movilidad de los gérmenes presentes en la muestra, pero estos métodos tampoco nos proporcionarán datos sobre la identidad de las especies ni sobre las conductas por seguir en la terapéutica. Tienen relativa utilidad, por ejemplo, en el control del tratamiento de enfermedades periodontales o en el primer período de la sífilis para la visualización directa de treponemas en la lesión primaria o chancro, cuando el resultado de los exámenes serológicos será negativo.
- Microscopia óptica con técnicas de tinción.** La más utilizada en la práctica es la coloración de Gram, de amplia difusión mundial, la cual nos permitirá diferenciar los gérmenes de acuerdo con la composición de su pared celular en grampositivos y gramnegativos, como también su morfología. Esta técnica, por su sencillez y su bajo costo es muy útil para tener un "primer pantallazo" de las especies presentes en el proceso infeccioso. Otra técnica de amplia difusión pero de menor aplicación en la cavidad bucal es la de Ziehl-Neelsen, que se utiliza para detectar micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*); al igual que la técnica de Gram, solo permite observar morfología y afinidad tintorial de acuerdo con la composición de la pared celular. A tal efecto es

de rutina que al realizar la toma del material se efectúe en la misma clínica un extendido (fig. 6-7A-C), con una parte de la muestra en portaobjetos esterilizados, que se seca y se fija a la llama del mechero o la lámpara de alcohol.

La **técnica indirecta** consiste en la siembra en medios de cultivo comunes y diferenciales de la muestra, en aerobiosis y anaerobiosis para identificar el germen, tipificarlo, aunque la tipificación es un proceso largo y costoso y no siempre de utilidad clínica, y efectuar el correspondiente antibiograma si el caso lo requiere.

#### Cuadro 6-1. Solicitud de estudio microbiológico

Apellido y nombre del paciente:	
Lugar y fecha de nacimiento:	Edad:
Domicilio actual:	Tel.:
Ocupación:	
Antecedentes familiares y personales:	
Descripción de la lesión:	
Ubicación anatómica:	
Tiempo de evolución de la lesión:	
Método utilizado para la toma de material (biopsia, punción, raspado, etc.):	
Región anatómica donde se obtuvo el material (indicar si es intraoral o extraoral):	
Toma realizada con asepsia	sí no
Fecha y hora de realización de la toma:	
Tipo de material enviado (pus, tejidos, etc.):	
Paciente bajo medicación antimicrobiana:	sí no
(en caso afirmativo indicar tipo, dosis, duración y vías de administración)	
Tipo de estudio requerido (cultivo, identificación del germen, antibiograma, tipificación, etc.):	
Radiografías enviadas:	
Biopsias anteriores:	
Estudios complementarios:	
Tratamientos anteriores:	
Diagnóstico clínico presuntivo:	
Fecha de envío:	
Firma del profesional (aclaración) y domicilio	



### Identificación de antígenos específicos

En este tipo de estudios, no comunes en el diagnóstico de enfermedades infecciosas de la cavidad bucal, necesitaremos suero del paciente, el que se obtendrá a partir de una muestra de sangre, que se extraerá en un laboratorio especializado.

Podremos detectar la presencia del agente infeccioso a partir de:

- Componentes estructurales del agente: por ejemplo, **pared celular, cápsula**.
- Componentes funcionales: **enzimas**.
- Productos extracelulares: **toxinas**.

### Identificación de anticuerpos específicos

Se realiza por medio de **técnicas de inmunodiagnóstico**, de relativo valor en el diagnóstico de infecciones bucodentales. Entre ellas podemos citar las **pruebas serológicas** del tipo VDRL y las **pruebas cutáneas**.

### Modelo de protocolo de envío al laboratorio

Si bien cada institución tiene un protocolo de envío a medida de sus propias reglas, en el cuadro 6-1 se transcribe un modelo que contiene los datos mínimos que deben acompañar al envío de la muestra.

### TENER SIEMPRE PRESENTE

- De la calidad y de la cantidad de la muestra obtenida dependerá el resultado del estudio solicitado y, por consiguiente, el diagnóstico correcto.

- Una toma de material realizada en forma incorrecta es trabajo inútil, pérdida de tiempo y pérdida económica.
- El profesional encargado de la recolección de la muestra debe estar concientizado de la importancia de dicho acto y seguir en forma rigurosa los protocolos de envío para cada muestra.
- La recolección de la muestra debe practicarse en lo posible con anterioridad a la iniciación del tratamiento con antimicrobianos.
- Es de suma importancia seguir normas estrictas de asepsia a los efectos de evitar la contaminación de la muestra con agentes extraños al proceso infeccioso.
- La recolección de la muestra debe realizarse en el estado adecuado del proceso infeccioso de modo que sea representativa del proceso patológico.
- El volumen de la muestra obtenida debe ser suficiente para su procesamiento. Es fundamental que se utilicen recipientes estériles y que el envío al laboratorio sea lo más rápido posible.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bailey S, Finegold SM, Baron EJ. Diagnóstico microbiológico. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1989.
- Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA. Microbiología biomédica. Buenos Aires: Editorial Atlante SRL; 1996.
- Brock TD, Madigan MT. Microbiología. 6ª ed. Prentice Hall Hispanoamericana SA.
- Ceccotti EL. Clínica estomatológica. SIDA, cáncer y otras afecciones. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; septiembre de 2000.
- Ceccotti EL. Manifestaciones orales de SIDA. Editorial Médica Panamericana; 1995.
- Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2002.
- Romero Cabello R. Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.

## La ecografía en estomatología

Héctor Pereira

### FÍSICA DEL ULTRASONIDO

El ultrasonido (US) es un método de diagnóstico por imágenes basado en ondas sonoras aplicadas sobre una región anatómica determinada que se propagan a través de los tejidos y al reflejarse desde éstos permiten configurar imágenes anatómicas representativas.

#### Producción y propagación del ultrasonido

El sonido es una forma de energía que se propaga en un medio como ondas de vibración mecánica (porque necesitan un medio material) o de presiones sucesivas, donde las moléculas están vinculadas entre sí por enlaces elásticos como resortes que representan las características de ese medio: viscosidad (roces internos), elasticidad, atenuación.

Si producimos una excitación mecánica sobre un cuerpo sonoro, un golpe, un grito, se produce una vibración a partir de él sobre las moléculas más cercanas que son desviadas de su posición de equilibrio y se inicia un movimiento vibratorio armónico que se propaga longitudinalmente de una molécula a la contigua, cambios de posición éstos que configuran estados de compresión y expansión (fig. 7-1).

No existe un desplazamiento de las moléculas sino oscilaciones alrededor de la posición de equilibrio, pequeñas vibraciones que comunican a las moléculas vecinas. Cuanto más alejadas estén las moléculas entre sí de un medio determinado, más dificultad habrá en la propagación de la onda mecánica, más lenta será la velocidad de propagación del sonido y más tiempo tardará en transmitirse esa perturbación tisular.

Por ejemplo, la **velocidad** de propagación del US en los **tejidos blandos** (medios acuosos, moléculas elásticas) es de 1.540 mseg; en el **aire** es baja: 331 mseg, porque las moléculas están alejadas. En cambio en los sólidos (**hueso**: 4.080 mseg), las moléculas están muy juntas, las partículas están vinculadas en forma rígida como barras en vez de resortes y el sonido se transmite casi instantáneamente. La velocidad de propagación del US depende de las propiedades del medio en el cual viaja: cuanto más alta es la densidad, mayor es la velocidad.

Al propagarse la onda de vibración, a cada instante hay sectores donde las moléculas están más próximas; esta concentración de partículas genera alta presión, mientras que donde las distancias intermoleculares son mayores y es poca la concentración de partículas, la presión es baja. La distancia entre dos picos de presión, compresión o concentración consecutivos es la **longitud de onda** y el tiempo es el **período** necesario para que se cumpla un ciclo completo. La **frecuencia** es el número de ciclos por segundo o **Hertz** (fig. 7-2).

El ultrasonido se encuentra por encima del rango audible (16 a 20.000 Hz). En diagnóstico se utilizan frecuencias de entre 2 y 15 Mhz (1 megahertz = 1.000.000 de Hz).

Manteniendo la frecuencia del emisor o impacto constante, la velocidad de la onda variará de acuerdo con los medios y en consecuencia también cambiará su longitud de onda.

Si consideramos el medio de tejidos blandos con una velocidad estable y aumentamos la frecuencia, se reducirá la longitud de onda. Frecuencia y longitud de onda mantienen una relación inversa. Así, la longitud de onda determina la **resolución** del ultrasonido: las estructuras que estén separadas a una distancia menor que una longitud de onda se identificarán juntas. El aumento de la frecuencia incrementa la resolución (capacidad de discriminación) axial y lateral (figs. 7-3 y 7-4).

El US es generado por un cristal piezoeléctrico contenido en el **transductor** (o sonda emisor-receptor), que es el elemento de exploración con que se examina al paciente. Con la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia, el cristal modifica su espesor, se dilata y se contrae atrayendo y comprimiendo las moléculas cercanas. Al suspender la tensión eléctrica periódicamente, el cuarzo vuelve a su posición de reposo y la zona de concentración molecular comienza a propagarse mediante presiones continuas como una onda.

La emisión del US puede ser intermitente en forma de eco-pulsos de tres ciclos o ser continua: **eco-Doppler**, donde dos cristales, uno emisor y otro receptor, comparan la diferencia entre la frecuencia emitida y la recibida originada por la interferencia de una interfase en movimiento (flujo sanguíneo). **Doppler dúplex**: combina la



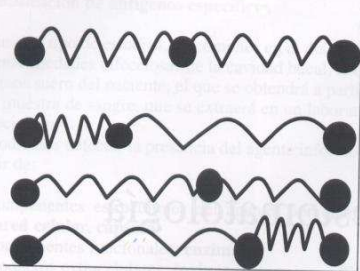


Fig. 7-1. El US se transmite por movimientos oscilatorios de las partículas de un medio elástico alrededor de su posición de reposo.

imagen ecográfica bidimensional (modo B) y el Doppler pulsado eligiendo la distancia (ubicación) de la estructura móvil donde se tomará la señal reflejada. **Doppler color:** se codifica con un espectro entre el color rojo y el azul aplicado a un flujo para establecer la dirección de la corriente según se acerque al transductor o se aleje de él.

En su viaje a través de los tejidos blandos, la onda ultrasónica se encuentra con tejidos de diferente **impedancia acústica**. Es en la interfase de separación entre dos medios de diferente resistencia o viscosidad al paso del sonido, que parte del sonido se refleja como un haz de luz y retorna al transductor (eco). Otra parte del haz sónico se refracta y prosigue su camino por el tejido. La amplitud (intensidad) de los ecos depende de la interfase reflectante que los originó, es decir, de la diferencia de impedancia acústica entre ambos medios (p. ej., frontón, colchón) (fig. 7-5).

La intensidad de la onda se atenúa, debido a la reflexión de una parte del haz que vuelve al cristal de exploración (eco), a la divergencia del haz y a la absorción por el medio. La **atenuación del US aumenta con la frecuen-**

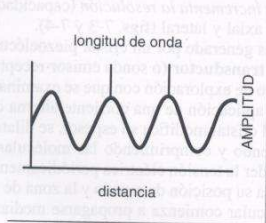


Fig. 7-2. Representación gráfica longitudinal de los cambios de presión. El desplazamiento de partículas en "oleadas" origina una concentración de partículas o presión local dentro del medio. Los picos corresponden a la zona de mayor concentración o amplitud de onda describiendo una onda sinusoidal. El número de picos u oscilaciones por segundo constituye la frecuencia. La distancia entre los picos es la longitud de onda.

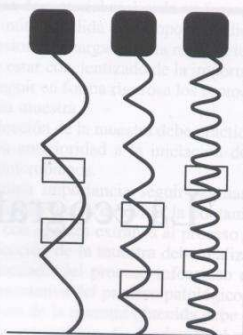


Fig. 7-3. Resolución axial. Capacidad de discriminar dos puntos separados como tales en una línea paralela al haz de US. Depende de la longitud de onda. Dos componentes que estén a una distancia menor que una longitud de onda se ven como uno solo. El límite de resolución axial es igual a la mitad de la longitud de onda. Esta resolución se mejora disminuyendo la longitud de onda o sea aumentando la frecuencia.

**cia.** Los ecos detectados durante el tiempo de recepción del transductor son ondas de la misma forma que las emitidas, debido a la atenuación pero de menor amplitud. La señal debe amplificarse en función de la profundidad (ganancia).

Como resultado de los fenómenos de atenuación o debilitamiento de la intensidad del sonido por su viaje en el cuerpo, debidos a la reflexión y absorción por pérdida de energía de vibración convertida en calor al tratar de vencer la fricción de las partículas (viscosidad) y de la distancia por atravesar, las ondas recibidas tienen la misma forma que las emitidas, pero su amplitud es hasta un 1 millón de veces menor. La intensidad de los ecos disminuye con la profundidad, situación que exige amplificar la señal en función de la profundidad. Los ecos originados de estructuras profundas son de menor amplitud, más

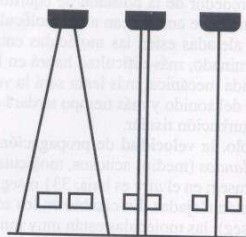


Fig. 7-4. Resolución lateral. Distingue dos elementos próximos perpendiculares al haz de sonido. Es inversamente proporcional al ancho del haz. Este depende de la frecuencia y del diámetro del transductor. El límite de la resolución lateral es igual al diámetro del haz. Se mejora a través del enfoque mediante lentes acústicas que estrechan el haz.

débiles y de retorno tardío. Es necesario compensar esta disminución de la amplitud de los ecos que se originan más profundamente. Se deben amplificar más los ecos lejanos que los cercanos, cuya ganancia aumenta en función del tiempo o de la profundidad de penetración. **Ganancia** es la amplificación de la señal recibida, que puede ser general o de una zona determinada, lejana o cercana, y permite inscribir ecos iguales a interfaces iguales a pesar de la profundidad a la cual se originen. Un manejo adecuado de la curva de **compensación tiempo ganancia** o en profundidad permite tener una uniformidad de brillo de la imagen. De hecho, la atenuación no depende de la amplitud original de la señal.

### Modo potencia

El objetivo de una exploración con Doppler color es determinar con rapidez la existencia de flujo en una estructura.

La sensibilidad para obtener imágenes de flujo en color con señales Doppler de baja intensidad, es decir, provenientes de vasos de calibre reducido es dificultada por el estrecho número de interfaces dispersoras de los pequeños vasos y los cambios de frecuencia Doppler por el lento movimiento sanguíneo en los vasos pequeños. Prescindiendo de la representación de velocidad y de la dirección del flujo, el *modo potencia, energía o amplitud* obtiene un amplio rango de señales Doppler que permiten la visualización de vasos más finos. En el mapa de velocidad, los colores representan la frecuencia estimada de la señal Doppler. En cambio, en el modo potencia representan la potencia de la señal Doppler.

El color de un píxel no representa la frecuencia estimada de la señal Doppler correspondiente a la zona en imagen, sino a su amplitud o potencia. La potencia refleja la cantidad de sangre presente y no la velocidad del flujo. Un mapa potencia contiene solo una escala de color. El ruido del Doppler con alta ganancia se representa con diferentes colores en el modo velocidad, pero con un solo color en el modo potencia. Al aumentar la ganancia, se detectan señales más débiles y se amplifica el ruido. El ruido contiene muchas frecuencias que se interpretan como muchas velocidades y el aspecto es el de un mosaico de colores distribuidos al azar que muestra vasos previamente no detectados en modo velocidad. El mapa de energía, potencia o amplitud muestra un fondo uniforme de un solo color.

### ECÓGRAFO

Consta de:

- 1) Un generador de pulsos eléctricos que aplica voltajes.
- 2) Un transductor o sonda de exploración.
- 3) Receptor y amplificador.
- 4) Memoria: el almacenamiento de la información o ecos permite detener una imagen (congelar o frizar) para su observación, medición o registro. La imagen está dividida en diminutos cuadros o píxeles que en un sistema digital es 1 y 0, blanco y negro. Y si esta al-

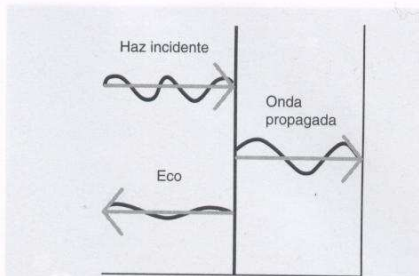


Fig. 7-5. Conducción del US. El haz de ultrasonido viaja a través de los tejidos con una velocidad determinada que depende del tipo de tejido, de su densidad y de su elasticidad. Las estructuras ofrecen resistencia al paso de la onda sónica (impedancia) e interfieren la velocidad de propagación. En el límite de separación entre dos tejidos o estructuras de diferente impedancia acústica: interfase, parte del sonido incidente se refleja ("eco"), parte se dispersa y parte se transmite al segundo tejido, siguiendo los principios de conducción de la luz, de la misma forma en que un rayo luminoso se refleja al incidir sobre un espejo.

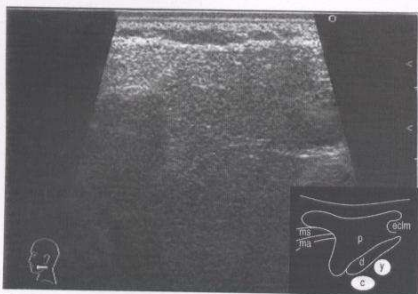
ternativa se repite por capas según la profundidad del píxel (número de capas = matriz de memoria), se obtendrá un tono de gris. Cuanto mayor es el número de píxeles que forman la imagen, mayor es la resolución y más uniforme o continua es la imagen, aunque para el ojo solo son discernibles como separados hasta 8 tonos.

- 5) Pantalla o monitor de TV: modo B o modulación en brillo. Por cada eco se tiene un pulso de una amplitud determinada, pulso que corresponderá a un tono en la escala de grises (64 tonos) y se inscribirá en la pantalla del monitor como un punto luminoso en concordancia con las coordenadas; los puntos quedan retenidos sucesivamente a modo de cuentas de collar sobre un fondo oscuro que representa el tiempo y al indicar la posición de las estructuras anatómicas que los originan, producen una imagen tomográfica (corte) bidimensional de la región explorada. El tamaño y el brillo de los puntos dependen de la intensidad del eco que representan y a su vez de la interfase que los originó, de acuerdo con una escala de grises. El haz de US realiza un rastreo rápido y repetido a modo de limpiaparabrisas reproduciendo el movimiento de las estructuras que se desplazan, de manera similar a la sucesión de los fotogramas cinematográficos.
- 6) Comandos de *ganancia* cercana, lejana, pendiente (palancas deslizables) y retardo. *Umbral* (rechazo o "reject"): elimina ruidos de fondo (los ecos débiles a partir de un nivel determinado) y resalta los ecos fuertes.

### Ventajas del método ecográfico

Es un método inocuo, no invasivo, rápido, de bajo costo, que puede repetirse cuantas veces sea necesario y realizarse en el lecho del paciente.





**Fig. 7-6.** Parótida normal. Corte transversal de la parótida izquierda paralelo a la rama horizontal mandibular. a) La imagen ecográfica adopta una configuración triangular en punta de flecha montada sobre la mandíbula. Distribución homogénea de finos ecos de configuración granular de mayor ecogenicidad que los tejidos circundantes, similar a la ecogenicidad de la glándula tiroides o a la del páncreas. b) Esquema. c) Posición del transductor. 1: glándula. 2: mandíbula. 3: músculo masetero. 4: vientre posterior del músculo digástrico. 5: arteria carótida interna. 6: vena yugular interna.

Aporta información acerca de la forma, el tamaño y la estructura de las glándulas salivales.

Permite diferenciar tumores sólidos de quísticos.

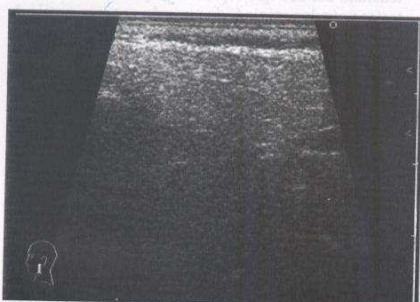
Puede identificar la presencia de litiasis con independencia de su contenido mineral.

Pone en evidencia dilataciones ductales, quistes, abscesos o ganglios intraglandulares.

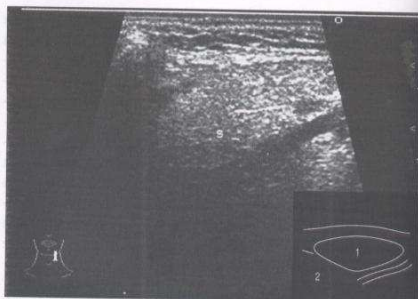
#### Desventajas

Es un método dependiente del operador. El manejo inadecuado de las curvas de ganancia o el empleo de transductores de frecuencias inapropiadas pueden crear imágenes falsas o no poner en evidencia la patología.

No alcanza a observar el lóbulo profundo de la parótida.



**Fig. 7-7.** Parótida. Corte longitudinal. La glándula presenta una forma triangular. Es poco visible la porción profunda.



**Fig. 7-8.** Submaxilar normal. Corte transversal o axial. Imagen ovoidea submandibular. Estructura uniformemente granular. a) Ecografía. b) Esquema. 1: glándula. 2: lecho muscular.

Las modificaciones posquirúrgicas pueden alterar la exploración.

#### INDICACIONES DE ECOGRAFÍA (figs. 7-6 a 7-20)

Tumefacción o tumor palpable de las glándulas salivales o de cara y cuello.

Cólico salival.

Sospecha de litiasis.

Enfermedad viral aguda (parotiditis).

Parotiditis crónica recurrente del niño.

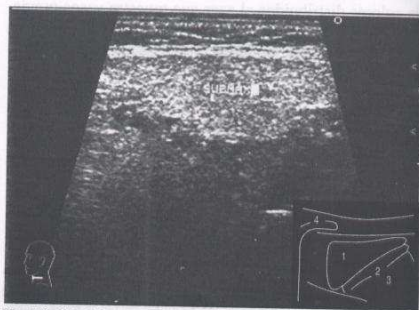
Parotiditis crónica del adulto.

Xerostomía (síndrome de Sjögren, enfermedad de Mikulicz).

Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, linfoma, leucemia.

Sialorrea.

Traumatismos faciales.



**Fig. 7-9.** Glándula submaxilar. Corte longitudinal o sagital. Configuración triangular de la glándula. 1: glándula submaxilar. 2: vientre anterior del digástrico. 3: hiogloso. 4: mandíbula.

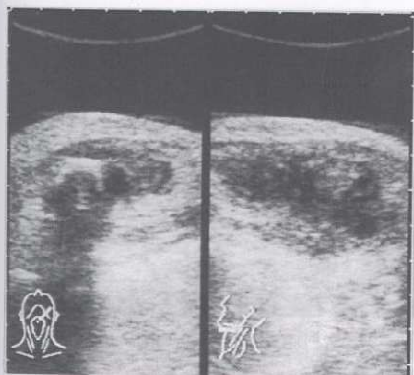


Fig. 7-10. Litisalival. Banda hiperecogénica (blanca) con sombra acústica posterior (cola de cometa negra).



Fig. 7-11. Litisalival intraglandular hiliar sin dilatación asociada.

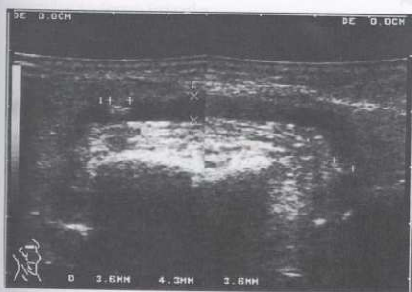


Fig. 7-12. Litisalival en conducto principal. Conducto de Stenon dilatado con dos litiasis intracanaliculares, una próxima al hilio y otra distal antes de atravesar el meandro y abocar en la cara interna de la mejilla a la altura del tercer molar superior.

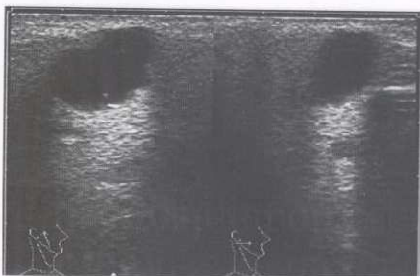


Fig. 7-13. Quiste salival; quiste simple. Estructura redondeada libre de ecos (anecoica) con refuerzo de pared posterior en el seno de la glándula.



Fig. 7-14. Tumor sólido. Nódulo sólido hipocogénico (contenido gris por ecos de intensidad mediana a escasa).

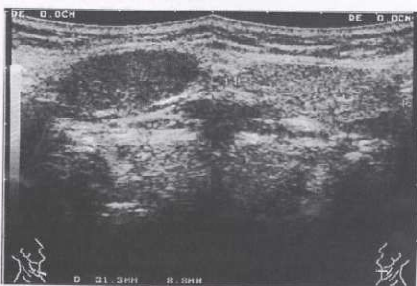


Fig. 7-15. Sialadenitis. Agrandamiento difuso hipocogénico de la glándula en relación con la contralateral (estudio comparativo bilateral).



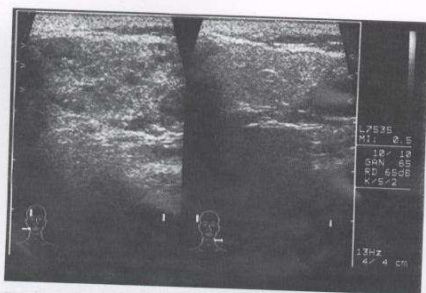


Fig. 7-16. Sialadenitis crónica. Agrandamiento heterogéneo en parches por focos hipoeoicos dispersos.

Complicaciones posquirúrgicas, hematomas, abscesos, higromas.

### PATRONES ECOGRÁFICOS

Cuando la onda sónica atraviesa los tejidos y los órganos, éstos presentan una impedancia acústica diferente (resistencia al pasaje del sonido) que origina de las interfases ecos reflejados que se traducen en el monitor de TV en puntos más o menos brillantes.

**Ecogénico:** que contiene ecos en su interior (moderadamente blancas).

**Hiperecogénico:** brillante, de muchos ecos, intensos o de gran amplitud correspondientes a depósito de calcio, grasa, colágeno o refuerzo posterior por quistes.

**Características de las litiasis o calcificaciones:** se presentan como:

- 1) **Estructuras hiperecogénicas:** bandas brillantes, refringencias blancas intensas.
- 2) **Sombra acústica posterior:** zona libre de ecos en forma de cono a partir del contorno profundo de una estructura muy ecorrefringente; dado que todo el sonido



Fig. 7-17. Sialadenitis autoinmune. Aspecto estratificado glandular en esponja por múltiples espacios quísticos correspondientes a sialectasias vesiculares.



Fig. 7-18. Área hipoeoicogénica intrapariotídea de contornos geográficos de bordes imprecisos con ecos internos correspondiente a una colección abscedada.

fue reflejado, no queda ultrasonido para ser transmitido detrás de la estructura. Se produce también por la presencia de hueso, cuerpo extraño metálico, cartilago, pared quística calcificada. La interposición de ai-

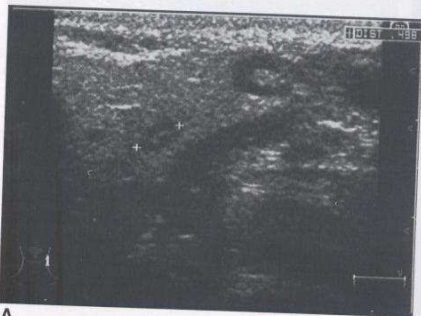


Fig. 7-19. A y B. Ganglios intraglandulares. Formaciones redondeadas con centro ecogénico.

A

Fig. 7-20 muestra

re (s  
o la  
del s

Hipo  
(grises)  
mores.

Aneco  
a la tran

- 1) Son  
sonic  
feren  
la ve  
simp
- 2) Prese  
parec  
co ur  
tensi

Estru  
están di  
Estru  
repartid  
Estru  
igual ec  
mogéne



A



B

Fig. 7-20. A y B. Adenomegalia cervical. Formación ovoidal reniforme hipocogénica con centro claro ecogénico. El empleo del método Doppler muestra vascularización central en relación con el hilio.

re (sombra acústica sucia, gris: atenuación posterior) o la falta de gel conductor interfieren la transmisión del sonido.

**Hipocogénico:** pocos ecos o de baja amplitud, débiles (grises) de baja ecogenicidad: ganglios, corteza renal, tumores.

**Anecogénico o sonolúcido:** sin interfases u obstáculos a la transmisión sónica.

- 1) Son estructuras libres de ecos en su interior: negras, el sonido no se refleja en ese medio, viaja libre sin interferencias, característica de los espacios líquidos como la vejiga con orina, la bilis en la vesícula y los quistes simples.
- 2) Presentan a partir de su contorno distal, refuerzo de pared posterior, en la interfase profunda un telón blanco uniforme ecorrefringente por falta de pérdida de intensidad sónica.

**Estructura homogénea:** ecos de la misma intensidad están distribuidos de manera uniforme.

**Estructura heterogénea:** ecos de diferente intensidad y repartidos en forma irregular.

**Estructuras sólidas:** hipocogénicas, isocogénicas (de igual ecogenicidad), ecogénicas o hiperecogénicas, homogéneas o heterogéneas.

**Estructuras mixtas:** alternan espacios líquidos con zonas sólidas.

#### Artefactos físicos

- a) **Anecoicos:** sombra acústica posterior, atenuación posterior y efecto borde; aparecen como colas de cometa negras anecoicas por absorción y refracción.
- b) **Hiperecogénicos:** refuerzo de pared posterior, reverberaciones y fenómeno en espejo; son arcos o bandas brillantes por reflexión.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bartlett LJ. High resolution real time ultrasonography of the submandibular salivary gland. *Radiology* 1985;15:859.
- Callen PW. Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología. Cap. 10. Editorial Médica Panamericana; 1985.
- Fernández Galloni. Física Elemental I. Caps. 15 y 16. Ed Nigar; 1978.
- Gritzman N. Sonography of the salivary glands. *AJR* 1989;153(1):161.
- Groppa PA. Ecografía Abdominal. Caps. 1, 2 y 3. El Ateneo 1987.
- Kirks D. Diagnóstico por la Imagen en Pediatría. Doyma; 1986. p. 19.
- Pfister M. Artefactos en Ecografía. *Rev Arg Radiología* 1991;55:53.
- Rifkin M. Cap. 3. Ed Marban; 1999.
- Roca Martínez FJ. Ecografía Clínica del Abdomen. Ed Jims; 1989. p. 1.
- Rodríguez Ballester JM. Compendio de Diagnóstico por Imágenes. Cap. IV. Ed López; 1995.



## Métodos diagnósticos complementarios en patología

Roberto P. Meiss

### INTRODUCCIÓN

En la práctica diaria de la patología quirúrgica, la clasificación de las enfermedades aún hoy depende, principalmente, del examen de las muestras de tejidos luego de fijarlas en formol, embeberlas en parafina, cortarlas y colorearlas con hematoxilina-eosina (H-E). La evaluación morfológica estándar, con la coloración de H-E, ha sido por mucho tiempo la única técnica disponible y todavía es el recurso más importante pues, aunque imperfecta, ofrece considerables ventajas: se realiza con relativa rapidez, es de bajo costo, adecuada para la mayoría de las situaciones y comparativamente fácil de evaluar y enseñar.

Sin embargo, las coloraciones de rutina son insuficientes para brindar información sobre la etiología, la histogénesis y la patogénesis de las diferentes lesiones.

En las décadas pasadas se han producido avances metodológicos y conceptuales notables en las ciencias biomédicas. En patología, dentro de estos avances podemos citar, más por frecuencia de uso que por orden de aparición, las técnicas inmunohistoquímicas (la inmunofluorescencia, la inmunohistoquímica enzimática), la citometría de flujo, el análisis de la proliferación celular y la apoptosis, las técnicas de biología molecular, la citogenética, la histometría o morfometría, la microscopía electrónica, el cultivo de tejidos, la radioautografía y las más novedosas tecnologías del *microarray* (array: formación u ordenación).

### TÉCNICAS ESPECIALES

El estudio histológico de rutina incluye hoy las mal llamadas "técnicas especiales".

Bajo esta denominación se encuentra una serie de técnicas de coloración que complementan el diagnóstico morfológico de la H-E y que recibieron este nombre porque se aplicaban solo en circunstancias especiales. De la enorme batería de estas técnicas "especiales" en la actualidad persisten muy pocas; el advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas (véase más adelante) ha toma-

do obsoletas a la mayoría de ellas. De entre ellas citaremos, a modo de ejemplo, las que aún se utilizan con cierta frecuencia:

1. **PAS (ácido peryódico de Schiff):** en esta coloración, las sustancias que contienen grupos glicol o sus derivados amino o alcalinos son oxidadas por el ácido peryódico para formar dialdehídos que se combinan con el reactivo de Schiff y dan un compuesto insoluble de color magenta. Esta coloración demuestra el glucógeno y mucosustancias neutras y delimita así las membranas basales y hace más evidentes a la mayoría de los hongos y parásitos. Para probar si una sustancia PAS (+) está compuesta por glucógeno se trata, previamente, un preparado "control" con amilasa, que escinde el glucógeno, lo cual hace negativa la reacción.
2. **Coloraciones para pigmentos:** en la técnica de Pearl para hemosiderina, el ácido clorhídrico deshace las uniones del hierro con las proteínas y de esta manera permite que la ferrocianida de potasio se combine en forma específica con el hierro férrico para formar ferrocianida férrica (azul de Prusia). En el método de Fontana-Masson para melanina se utiliza una solución de plata amoniacal sin un baño reductor; solo son demostrables las sustancias capaces de reducir en forma directa las sales de plata como la melanina.
3. **Coloración para amiloide:** la coloración de rojo Congo seguida por la observación en microscopio convencional o de polarización (donde da una birrefringencia verdosa) es el método más práctico y específico para el diagnóstico de la sustancia amiloide. Esta coloración no tiene un fundamento químico específico, sino que depende de la disposición espacial de la molécula, de allí la birrefringencia cuando se ilumina con luz polarizada.

### INMUNOHISTOQUÍMICA

Uno de los avances más significativos en el diagnóstico patológico lo constituyeron la introducción y la aplicación de los métodos inmunohistoquímicos, primero la

inmunofluorescencia y luego la inmunohistoquímica enzimática. Ambos métodos se basan en la exquisita especificidad de los anticuerpos utilizados como reactivos diagnósticos para la visualización de una enorme variedad de antígenos unidos a células y tejidos (Montero, 2003). En esencia, la aplicación de los métodos inmunohistoquímicos permite la expansión de las observaciones morfológicas para incluir parámetros fisiológicos y bioquímicos dentro del diagnóstico histológico.

### Fuentes de obtención de anticuerpos

Los anticuerpos pueden obtenerse mediante la inmunización de animales de laboratorio contra el antígeno (la proteína, el polisacárido, el ácido nucleico u otro tipo de molécula) contra el que se desea obtener los anticuerpos. En este caso, las inmunoglobulinas son producidas por varios clones de plasmocitos contra diferentes epítopos o determinantes antígenicos del antígeno; por tal motivo, estos anticuerpos se denominan *policionales*.

Otra manera de obtener anticuerpos consiste en fusionar células inmortalizadas de un plasmocitoma o mieloma murino, que es una neoplasia maligna (las células malignas son inmortalizadas en cultivo de tejidos) de los plasmocitos, con linfocitos B, aislados del timo, de un ratón con sensibilización previa contra la sustancia que se desea detectar (antígeno). En el laboratorio se aíslan, en las fases iniciales, colonias celulares (clones), cada una de ellas provenientes de una única célula, de ahí que los anticuerpos producidos se denominen *monoclonales*.

### Inmunofluorescencia

A pesar de que la técnica original de inmunofluorescencia se desarrolló a principios de la década de 1940, la técnica en general no se expandió ni ganó reconocimiento sino décadas después, cuando se convirtió en una herramienta valiosa, en particular, en la clasificación de varias enfermedades renales y en numerosas enfermedades mediadas por fenómenos inmunológicos. El fundamento de las técnicas de inmunofluorescencia se basa en el principio de que ciertas sustancias fluorescen, es decir, tienen la capacidad de irradiar luz de otra longitud de onda (color) al ser iluminadas. La luz irradiada siempre presenta una longitud de onda más larga que la de la luz original. Esta propiedad de las sustancias puede ser natural (autofluorescencia) o adquirida, cuando se tratan con determinados colorantes fluorescentes (p. ej., isotiocianato de fluoresceína (FITC) o la rodamina conjugada con anticuerpos). En el microscopio de fluorescencia (MF), el preparado se ilumina con una luz intensa de una longitud de onda capaz de activar el colorante fluorescente empleado. Se coloca un filtro por debajo del condensador y así se filtra la luz antes de que incida en el preparado. Además, se coloca un filtro por encima del objetivo con un color correspondiente a la longitud de onda de la luz que emite el colorante utilizado cuando fluoresce. De esta manera, la imagen se forma solo con la emisión de la luz fluorescente. Las estructuras fluorescentes se destacan en color sobre un fondo oscuro como "fuentes" luminosas. Esto permite visualizar estructuras de dimensiones más

pequeñas que el poder de resolución (d) del microscopio óptico convencional que es de alrededor de 0,25  $\mu$ .

El mayor impedimento para la aplicación de las técnicas de inmunofluorescencia a un amplio espectro de problemas en patología diagnóstica es la necesidad de contar con material en fresco o congelado. En pocos casos se ha utilizado material con una fijación especial e incluido en parafina; pero con resultados no predecibles. Otras desventajas de las técnicas de inmunofluorescencia son: a) la presencia de una fluorescencia de "fondo" que puede dificultar la interpretación de los resultados, b) la necesidad de contar con un microscopio especial para la observación y c) la necesidad de la documentación fotográfica rápida de los resultados, dada la disminución o pérdida de la fluorescencia con el correr del tiempo. Además, al ser este microscopio de fondo negro, hay una consecuente dificultad en la interpretación correcta de la morfología tisular (Bayer, 2001).

La inmunofluorescencia se ha revalorizado con el desarrollo del **microscopio de barrido confocal (MBC)**. Una limitación en el MF es la necesidad de que todo el espesor del preparado emita fluorescencia, aun cuando solo sea posible enfocar el objetivo en un plano del corte a la vez. En consecuencia, la luz emitida por fluorescencia desde zonas del preparado por encima o por debajo del plano focal le quitan nitidez a la imagen. El MBC impide esta tendencia porque excluye la luz no emitida por el plano focal. Para esto, el preparado es barrido en sentido horizontal por un delgado haz luminoso, en general, por la luz coherente de un rayo láser que barre todos los puntos del plano focal, mientras que la luz emitida por el preparado a otros niveles, distintos del plano focal, atraviesa una hendidura muy estrecha que detiene la luz emitida; así, al recoger, por medio de un sistema de análisis digital en computadoras de alta velocidad, una serie de imágenes de los distintos planos focales se logra obtener una imagen tridimensional del objeto (Breije, 2002).

### Inmunohistoquímica enzimática

El desarrollo metodológico de las técnicas de inmunofluorescencia con el advenimiento de las técnicas inmunoenzimáticas, en las que los anticuerpos se conjugan con enzimas que actúan de trazadores, sumado al desarrollo de los anticuerpos monoclonales, ha convertido a estas técnicas en herramientas imprescindibles para el diagnóstico en los laboratorios de patología.

Se han desarrollado seis generaciones sucesivas de sistemas de detección, que según su orden de aparición son:

- Marcación directa**, en la que se liga una enzima, fluorocromo o un metal pesado al anticuerpo. Este sistema es de muy baja sensibilidad y en la actualidad está limitado a las técnicas de inmunomicroscopía electrónica cuantitativa.
- Marcación indirecta de un paso**, con la que aparece el concepto de anticuerpo primario y secundario; el primario está dirigido contra la sustancia o el antígeno que se desea detectar y el secundario es un anticuerpo contra el anticuerpo primario, marcado con enzimas. Esto aumenta la sensibilidad del método y facilita el



trabajo, puesto que para varios anticuerpos primarios se utiliza un solo anticuerpo secundario (p. ej., para los anticuerpos primarios producidos en ratón se utiliza un solo anticuerpo secundario antiinmoglobulinas de ratón producido en conejo o cabra).

- c) *Sistema peroxidasa-antiperoxidasa*, que corresponde al gran avance en el aumento de la sensibilidad. Luego de incubarse con un anticuerpo primario, se emplea un anticuerpo secundario en exceso que hará de nexo entre el anticuerpo primario y un complejo de la enzima peroxidasa con anticuerpos antiperoxidasa. En este sistema, los anticuerpos antiperoxidasa se deben producir en el mismo animal que el anticuerpo primario para que el secundario pueda actuar como puente. El aumento de la sensibilidad se debe a que por cada unión antígeno-anticuerpo existen numerosas moléculas de peroxidasa que manifiestan su actividad al actuar sobre un sustrato o revelador y así ponen de manifiesto la presencia del antígeno problema.

- d) *Los sistemas ABC*, basados en el uso de las lectinas. Las lectinas son sustancias, con estructura de polisacárido, que se obtienen de bacterias, vegetales, huevos, etc., capaces de ligarse con extraordinaria afinidad. Para su uso se liga biotina a los anticuerpos secundarios, después de lo cual se incuban el tejido con un complejo de avidina marcada con peroxidasa. Actualmente la avidina se reemplaza por estreptavidina (producida por el estreptococo), que tiene mayor afinidad y menor tendencia a unirse en forma inespecífica a los tejidos. La sensibilidad se ve aumentada de manera notable al producirse una extensa malla que contiene moléculas de peroxidasa por cada unión antígeno-anticuerpo.

- e) *La tecnología de los polímeros*, que consiste en montar los anticuerpos y las enzimas sobre macromoléculas muy flexibles y estables en solución, de modo que la técnica se pueda reducir a un solo paso y revelar de inmediato. Este sistema se ha registrado con los nombres comerciales de EnVISION y EPOS. En la técnica de EnVISION, el polímero se emplea como anticuerpo secundario. Esta tecnología permite aumentar la sensibilidad, ya que utiliza los anticuerpos primarios en concentraciones muy bajas.

- f) *Sistema de amplificación de la señal catalizada (CSA)*, en el que se realiza una inmunomarcación convencional con el sistema biotina-estreptavidina hasta el paso del revelador. Por lo habitual, las marcaciones con la enzima peroxidasa se revelan con diaminobencidina (DAB). La DAB permanece incolora y estable en solución hasta que se oxida con el oxígeno proveniente de la degradación del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ , agua oxigenada), agregado a la solución en el momento del revelador, por acción de la enzima peroxidasa; el producto de oxidación de la DAB se vuelve insoluble y se precipita como un derivado de color pardo-dorado. En el sistema CSA, el revelado se realiza con un derivado fenólico biotinilado incoloro y estable en solución hasta que se oxida con el oxígeno proveniente de la degradación del peróxido de hidrógeno por acción de la peroxidasa y se precipita en el tejido, en el que deja una gran cantidad de biotina. El tejido se in-

cuba de nuevo con estreptavidina ligada a peroxidasa y el revelado se realiza, en forma convencional, con DAB. De esta manera, el sistema CSA aumenta hasta 1.000 veces la sensibilidad respecto del sistema ABC.

Se han diseñado varios métodos para incrementar la sensibilidad de las distintas técnicas; su propósito es exponer los sitios antígenicos (epítopes) de las sustancias que se marcan que podrían estar "enmascarados", de ahí que la denominación genérica de estas técnicas sea la de "desenmascaramiento antigénico". Estas técnicas también conocidas como de "recuperación antigénica", incluyen la digestión con diferentes tipos de enzimas proteolíticas, el tratamiento de los cortes histológicos en horno de microondas y el tratamiento por la acción combinada del calor y el vapor en una olla a presión.

Las ventajas de los métodos inmunoenzimáticos sobre los inmunofluorescentes son obvias: a) mayor sensibilidad y especificidad, b) posibilidad de aplicación en materiales procesados de rutina, fijados en formol e incluidos en parafina (aun los guardados en archivos por varios años), c) posibilidad de una correlación certera con los criterios morfológicos tradicionales al poder realizar una coloración de contraste con hematoxilina, d) compatibilidad con la mayoría de los fijadores utilizados para la microscopía convencional y aun en materiales previamente descalcificados y e) las técnicas pueden adaptarse a materiales citológicos y a la microscopía electrónica.

La inmunohistoquímica, como muchas otras técnicas, presenta potenciales problemas, que el patólogo que interpreta la reacción debe conocer a fin de evitar que la técnica pueda ser más engañosa que útil en el diagnóstico. Muchos de estos problemas se pueden evitar con la realización cuidadosa de las distintas técnicas, el chequeo periódico de los reactivos y el uso sistemático de controles positivos y negativos para la técnica y de tejidos con presencia y ausencia del antígeno en estudio. Más allá de los cuidados técnicos que se tengan, puede haber resultados falsos negativos cuando: a) el anticuerpo utilizado es inapropiado para la sustancia en estudio, está desnaturalizado o se utilizó en una concentración incorrecta, b) hay una pérdida de antígeno debido a la autólisis y/o a la difusión; se debe recordar que la mayoría de los antígenos continúan filtrándose luego de la fijación, por lo que es mejor utilizar material ya incluido en parafina que tejidos fijados por largo tiempo para realizar técnicas de inmunomarcación, c) hay una concentración baja en los tejidos del antígeno problema, por debajo de los límites detectables por la técnica y los reactivos utilizados; esto puede obedecer tanto a una producción mínima como a una liberación excesiva.

Existe también la posibilidad, más peligrosa, de resultados falsos positivos como consecuencia de una variedad de causas, a saber: a) reacción cruzada del anticuerpo con antígenos diferentes del antígeno buscado o "problema", b) uniones no específicas del anticuerpo con el tejido, c) presencia de actividad peroxidasa endógena en algunos elementos celulares o avidez de los tejidos por los complejos biotina-avidina, d) presencia de tejidos



normales englobados en procesos patológicos y/o tumorales, e) liberación de proteínas solubles desde el citoplasma de células normales, seguida por el pasaje al intersticio y posterior fagocitosis por células tumorales y/o macrófagos; esto puede ocurrir in vivo o ser un artefacto de la técnica.

Hay otros factores que contribuyen a la interpretación errónea de las inmunomarcaciones; nos referimos a las aparentes marcaciones positivas anómalas causadas por la expresión ectópica de los antígenos por las, hasta el presente, reacciones cruzadas desconocidas o por el hecho de que ciertos marcadores originalmente reivindicados como específicos para determinado tipo celular han demostrado, con la experiencia, que están presentes en otros tejidos o neoplasias. Siempre se debe tener presente que un marcador considerado en la actualidad específico para cierto tipo celular puede demostrar en el futuro reactividad en otros tipos celulares.

El número de antígenos que se han detectado con las técnicas inmunohistoquímicas en los tejidos es ya enorme y aumenta a un ritmo constante. En teoría, cualquier sustancia que es antigénica y cuya antigenicidad se pueda, al menos en forma parcial, conservar en cortes de tejidos, es factible de demostrar por las técnicas inmunohistoquímicas.

Con la llegada de la tecnología de los anticuerpos monoclonales, se encuentra disponible un gran número de anticuerpos para determinantes antigénicos con una química mal definida o, en algunos casos, desconocida por completo. Aun cuando algunos de estos anticuerpos han demostrado que son muy útiles (en especial en el campo de la hematología), se debe ser particularmente cuidadoso en no sobrevalorar los resultados en términos de presuntas especificidades tisulares.

La inmunohistoquímica enzimática ha reemplazado y convertido en obsoletas muchas de las denominadas "técnicas especiales" y, en alguna medida, a las aplicaciones diagnósticas de la microscopia electrónica.

Las aplicaciones diagnósticas más importantes de las técnicas inmunohistoquímicas, así como de los denominados marcadores en patología de la cavidad oral son múltiples (Jordan, 2002; Nagler, 2000; Vora, 2003) y se desarrollan en detalle para las diferentes patologías en los capítulos correspondientes.

## CITOMETRÍA DE FLUJO

Esta técnica consiste en la medición de varios parámetros mientras una suspensión de células fluye a través de un haz de luz. El instrumento hace foco en forma hidrodinámica en una suspensión celular, en una cámara de muestreo, y pasa cada célula a través de una fuente de luz, en general un rayo láser. La luz dispersada en varios ángulos por las células marcadas con diferentes sustancias fluorescentes es registrada por detectores (seleccionador de células activado por fluorescencia) y convertida en señales electrónicas, las cuales son digitalizadas, guardadas y analizadas por una computadora para producir un histograma. Esta técnica permite el análisis de 5.000 a 10.000 células por segundo.

Las características evaluadas incluyen tamaño celular, granulación citoplasmática, viabilidad celular, tiempo de ciclo celular (fracción de fase S), contenido de DNA (ploidía celular), identificación de células por el fenotipo de sus marcadores de superficie y contenido enzimático. Los avances técnicos han permitido evaluar varios de estos parámetros en forma simultánea.

Según su contenido de DNA, las neoplasias se dividen en diploides o aneuploides. Los tumores diploides tienen una población media mayor en el valor diploide normal del DNA. Los aneuploides son aquellos que contienen una población celular con un contenido de DNA distinto del diploide. El índice de DNA (IA) se define como la razón entre los valores medio o modal de la población en fase G0/G1 del caso en estudio y el de las células de referencia control (control interno) de DNA diploide; es decir, la relación entre el contenido de DNA del pico aneuploide y el contenido de DNA del pico diploide. Sobre la base del IA, dentro de las neoplasias de DNA aneuploide pueden definirse los tumores hipodiploides ( $IA < 1$ ), los hiperdiploides ( $IA > 1$ ) y los tetraploides, que son un subgrupo de tumores aneuploides en los que el IA es de 1,9 a 2,1. Multiploides son aquellos en los que existe más de un clon celular DNA aneuploide.

La fracción hiperdiploide es el porcentaje de células por encima del límite superior de la población diploide y constituye una medida de la fase S o fracción proliferante de la población celular.

La mayor limitación de la citometría de flujo es que las células en estudio deben estar en una suspensión de una sola célula para que se puedan analizar. Esto se consigue con facilidad en sangre y otros líquidos; de hecho, el análisis por citometría de flujo en leucemias y linfomas se ha convertido en un estudio de rutina en muchas instituciones dedicadas a estas patologías. La obtención de muestras representativas de tumores sólidos no hematopoyéticos es más difícil, pero para la mayoría de ellos existen técnicas para lograrla. Más aún, el análisis de DNA por citometría de flujo se puede realizar en suspensiones nucleares recuperadas de cortes finos de tejidos, fijados en formol e incluidos en parafina, con resultados similares a los que se obtienen con tejido fresco. Esto último brinda un gran potencial para el estudio retrospectivo de tumores a gran escala con material de archivo de los laboratorios histopatológicos.

Se debe prestar atención a los aspectos técnicos cuando se llevan a cabo estos estudios. Los ensayos han mostrado que la concordancia de los resultados interlaboratorios es razonablemente buena en el reconocimiento de subpoblaciones aneuploides, menos satisfactorio en la determinación del índice de DNA y escasa en la medición de la fase S.

Si bien no hay dudas de que la haploidía, las fracciones de la fase S y más recientemente la apoptosis se correlacionan con el pronóstico en muchos sistemas tumorales, lo que no está claro todavía es si estas correlaciones se mantienen, con significación estadística, una vez que los tumores se han estratificado por parámetros clínicos y morfológicos convencionales, como estadio, subtipo microscópico y grado nuclear y arquitectural (Noguchi, 2002).

En  
tome  
diagr  
concl  
fes, c  
dio y  
mien  
table

ANÁ  
CEL

Prol

El  
el co  
teo d  
de ru  
(n) d  
jetivi  
debid  
dad e  
te del  
do qu  
"cam  
de re  
del m  
porce  
núme  
lular  
progr  
metría

Otr  
siste  
de la  
dio au  
índice  
do 2,0  
relac  
flujo.

La  
métod  
nucle  
celula  
es un  
DNA  
mente  
geno  
expres  
detecc  
do e i  
noclor  
celula  
de pro  
repose  
tumor  
en for

Exi  
dores  
den se



En la actualidad, los principales usos clínicos de la citometría de flujo en tumores sólidos son: a) sustentar un diagnóstico de malignidad cuando la morfología no es concluyente, b) subclasificar lesiones malignas limítrofes, c) proveer información pronóstica más allá del estadio y la gradación; d) monitorizar la respuesta al tratamiento, e) demostrar el desarrollo de una recidiva y f) establecer el origen de tumores sincrónicos y metacrónicos.

## ANÁLISIS DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y APOPTOSIS

### Proliferación

El método más antiguo y más difundido para evaluar el componente de proliferación de una lesión es el conteo de mitosis por campo en cortes con procesamiento de rutina (en general a 400 aumentos) en cierto número (n) de campos (p. ej., en 10). A pesar de su aparente objetividad, este método está sujeto a muchas variaciones debidas al procesamiento de la muestra y a la variabilidad en la identificación de imágenes de mitosis por parte del observador, además de lo poco preciso y anticuado que resulta el uso de un denominador como es el "campo" microscópico. Un modo más preciso y racional de realizar esta determinación es mediante la expresión del número de figuras mitóticas como una función del porcentaje de células tumorales, sin tener en cuenta el número de células no neoplásicas y el material intercelular presente; esto fue posible gracias al desarrollo de programas automáticos o semiautomáticos (véase Histometría).

Otro método para evaluar la proliferación celular consiste en contar núcleos en fase S (síntesis de DNA) luego de la marcación con timidina, inclusión en parafina y radioautografía (véase más adelante). La determinación del índice de marcación de timidina (IMT) se realiza contando 2.000 núcleos de células tumorales. Existe buena correlación entre los resultados del IMT y la citometría de flujo.

La proliferación celular también puede estudiarse con métodos inmunohistoquímicos, que identifican antígenos nucleares relacionados con el crecimiento y la división celular (Shintani, 2002). La bromodesoxiuridina (BrdU) es un análogo de la timidina capaz de incorporarse al DNA nuclear durante la fase S y detectarse posteriormente por medio de anticuerpos monoclonales. El antígeno Ki67 corresponde a una proteína no histona nuclear expresada por la célula en las fases G1, G2, M y S cuya detección en la actualidad puede hacerse en material fijado e incluido en parafina por medio de anticuerpos monoclonales. El PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), utilizado en sus comienzos como un indicador de proliferación celular, demostró que marca células en reposo en ciertos tejidos y que no se expresa en ciertos tumores, lo cual le quita utilidad práctica si se lo emplea en forma aislada.

Existen numerosas proteínas que actúan como reguladores en las diferentes fases del ciclo celular y que pueden servir como marcadores adicionales de la prolifera-

ción celular. En este grupo se incluyen las ciclinas C, D y E; las ciclinas dependientes de cinasa (CDK) y proteínas inhibidoras (Carlos de Vicente, 2002).

El análisis de la región del organizador nucleolar (NOR) es otro indicador de proliferación celular. Originalmente, las NOR se describieron como regiones de la cromatina con coloración débil, alrededor de las cuales los nucleólos se reorganizan durante la telofase. En la actualidad se sabe que las NOR contienen genes de los ribosomas (demostrado por HIS) y un número de proteínas ácidas con gran afinidad por la plata (proteínas AgNOR). Esta última propiedad se ha utilizado para la identificación rápida al microscopio óptico, en cortes histológicos, de las NOR con una técnica de plata de un solo paso. Las NOR aparecen como manchas negras de plata metálica, de cerca de 0,5 a 1 µm de diámetro, localizadas en las constricciones secundarias de los cromosomas en metafase o dentro del núcleo.

Existe una amplia bibliografía sobre el potencial diagnóstico y pronóstico en las neoplasias de la coloración de las AgNOR. En la actualidad se les adjudica un valor pronóstico mayor, dado que las NOR están ligadas a la actividad de proliferación de las distintas poblaciones celulares de un tumor (Chattopadhyay, 2002).

La identificación de la inmunomarcación de todos estos indicadores de proliferación celular se puede realizar ya sea con microscopio convencional o con la ayuda de un analizador de imágenes.

### Apoptosis

Reconocida en 1971 por su morfología tan particular, la apoptosis (del griego *apo*, fuera de + *ptosis*, caída) es una forma de muerte celular para eliminar células del huésped indeseadas a través de una serie de eventos, coordinados y programados internamente, cuyos efectos son productos de determinados genes. Este fenómeno suele suceder en las siguientes circunstancias: a) durante el desarrollo embrionario, b) como mecanismo de homeostasis para mantener las poblaciones celulares de los tejidos, c) como un mecanismo de defensa, por ejemplo, en las reacciones inmunes, d) cuando las células son dañadas por enfermedades o noxas y e) en el envejecimiento.

La apoptosis es el punto final de una cascada de eventos moleculares iniciada por ciertos estímulos y que consiste de cuatro componentes, que se diferencian entre sí aunque superpuestos: a) las *vías de señalización*: los estímulos apoptóticos generan señales que son transmitidas tanto por la membrana celular como por el citoplasma, b) *estado de control e integración*: realizado por proteínas específicas que conectan las señales de muerte con los programas de muerte, c) *la fase de ejecución*: esta fase de la apoptosis es la vía final, la cascada final en la cual convergen una gran cantidad de señales heterogéneas y de mecanismos de regulación. Esta fase la llevan adelante, en su mayor parte, proteasas de la familia de las caspasas, d) *eliminación de las células muertas*: el proceso de fagocitosis y eliminación es tan eficiente que las células muertas desaparecen sin dejar rastros y la inflamación está virtualmente ausente.



El microscopio óptico y, mejor, el microscopio electrónico de transmisión caracterizan la morfología del fenómeno de la apoptosis. Las imágenes que se observan en forma sucesiva son:

1. **Contracción celular:** con disminución del tamaño y condensación del citoplasma; las organelas, aunque normales, están dispuestas en forma compacta.
2. **Condensación de la cromatina:** es el rasgo característico de la apoptosis. La cromatina se dispone en forma periférica debajo de la membrana nuclear, en concentraciones densas bien delimitadas, de formas y tamaños diferentes. El núcleo puede fragmentarse en dos o más fragmentos.
3. **Formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos:** las células apoptóticas muestran al comienzo una superficie vesiculosa amplia que se fragmenta en numerosos cuerpos apoptóticos, unidos por membrana, compuestos por citoplasma y organelas densamente compactadas, con fragmentación nuclear o sin ésta.
4. **Fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos:** esto pueden realizarlo células parenquimatosas adyacentes, sanas o macrófagos. Luego de la fagocitosis, los lisosomas degradan con rapidez las células o cuerpos apoptóticos.

Hasta el momento, la valoración morfológica es el único medio irrefutable para identificar apoptosis, aunque otras técnicas pueden ayudar al diagnóstico. La apoptosis puede detectarse por citometría de flujo (CMF). El tamaño reducido de las células apoptóticas, comparado con el de las células normales, altera sus propiedades para dispersar la luz, cuyo resultado es una reducción en la capacidad de dispersar la luz. Dado el contenido alterado de DNA de las células apoptóticas, se produce un pico sub-G1 ( $A_0$ ) en el histograma.

Se han desarrollado dos procedimientos que permiten la detección in situ de la apoptosis en materiales fijados en formol e incluidos en parafina. Estos métodos son la *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated bio-dUTP nick end labeling*, o técnica TUNEL, y la *"in situ end labeling"* o técnica ISEL. Ambas técnicas se basan en la presencia de cromatina fragmentada en las células apoptóticas. La técnica TUNEL utiliza solo la transferasa terminal y la ISEL, la DNA polimerasa. En ambos casos se incorporan nucleótidos biotinilados en las cadenas rotas de DNA. El DNA marcado con la biotina se visualiza con técnicas inmunohistoquímicas convencionales. Los avances técnicos han permitido combinar el método ISEL con la microscopía de barrido confocal.

Se debe ser cauto en la interpretación de estas técnicas porque la ruptura de las cadenas de DNA puede ocurrir también en los fenómenos de necrosis y autólisis y originar así resultados falsos positivos.

El estudio de la apoptosis, en especial en lesiones neoplásicas y preneoplásicas, asociada con los marcadores de proliferación, tiene valor como posible indicador de evolución pronóstica y de respuesta terapéutica (Stoll, 2000).

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Los cambios revolucionarios producidos en biología molecular en el último cuarto de siglo tuvieron impacto en la práctica de la patología con un potencial para cambiarla como ninguna técnica lo hizo antes.

Todos los métodos que se explicitan en los siguientes párrafos dependen de las técnicas de hibridación basadas en la aplicación de la tecnología del DNA recombinante.

Brevemente, la tecnología del DNA recombinante fue impulsada por el hallazgo de: a) las *endonucleasas de restricción*, enzimas que catalizan la ruptura de la doble hélice de DNA en sitios específicos; algunas cortan cada una de las hebras en niveles distintos, con lo que generan extremos "adhesivos", b) los *plásmidos*, que son moléculas de DNA circular que se encuentran en muchas bacterias y se replican con independencia del DNA cromosómico. Contienen información genética; algunos poseen genes que les confieren resistencia a los antibióticos.

Para efectuar la *recombinación*, se tratan plásmidos y DNA de un organismo determinado, que actúe como "donante" de información genética, mediante una *endonucleasa de restricción*. Un corte en el plásmido abre el círculo; el DNA del donante queda dividido en múltiples segmentos. La asociación entre el plásmido abierto y un trozo de DNA donante tiene lugar gracias a los extremos "adhesivos" complementarios del DNA o bien éstos se pueden sintetizar mediante el uso de una transferasa terminal. Se forma un DNA "híbrido" que contiene dentro del plásmido un segmento del DNA del donante. Este DNA recombinante se puede introducir en bacterias; las bacterias incorporan la nueva información, que se replica y puede dirigir la síntesis de proteínas idénticas a las del organismo "donante". Además de plásmidos, también se usan virus como vectores de información genética de un organismo a otro.

Mediante esta tecnología se obtienen *probes* o "sondas" de DNA complementario al que se desea identificar o DNA *target* o blanco.

La marcación de las sondas (para su posterior identificación) se realiza en forma habitual con la incorporación de radionucleótidos, pero también es posible la marcación no radiactiva, en especial con biotina y con bromodesoxiuridina (BrdU).

El significado inmediato que estas técnicas han tenido para la patología deriva del hecho de que la mayoría de ellas pueden emplearse sobre materiales fijados en formol e incluidos en parafina. A estos adelantos se ha sumado el desarrollo de técnicas de *microdissección* para el análisis del DNA de lesiones presentes en cortes de tejidos que miden 1 mm o menos de espesor. Sin embargo, es mucho más fácil trabajar con material congelado; de ahí la importancia de contar con un banco de tejidos congelados en los laboratorios de patología para que sea posible emplear estas técnicas cuando se necesitan.

### Hibridación por filtro

En esta forma de hibridación del ácido nucleico, el DNA blanco se extrae de los tejidos y se inmoviliza en filtros de microcelulosa o nailon. Esto puede hacerse en

forma  
luego  
fraccio  
sis en  
ca se  
nombr  
ciria c  
esto le  
una sc  
cuando  
ácido  
blottin  
de la p  
West  
ción ex  
han ob  
etanol  
nica es  
mero i  
desarro

### Hibridación

La F  
de secu  
jido o  
cuenci  
(sonda  
hibrida  
drógen  
se por  
diactiv  
Las pr  
sondas  
oligonu

La I  
ción de  
da la h  
directa  
taja so  
no sola  
bién la  
lacione  
ción m

La F  
sión de  
detecc  
nales y  
bulinas  
de la e  
fetal na  
des inf

La F  
histoqu  
crosco  
coloide

### REAC

La r  
técnica



forma directa como *dot blots* (manchones de punto) o luego de realizar digestión con enzimas de restricción, fraccionamiento por tamaño a través de una electroforesis en gel y posterior transferencia a un filtro; esta técnica se conoce como *Southern blotting* (Southern por el nombre del creador y *blotting* que en este caso se traducía como transferencia de DNA de un lugar a otro). A esto le sigue la hibridación del ácido nucleico ligado a una sonda marcada. La hibridación *dot blot* se utiliza cuando no se requiere fraccionamiento por tamaño del ácido nucleico. Procedimientos análogos al *Southern blotting* pero con fraccionamiento por tamaño del RNA o de la proteína se conocen con los nombres de *Northern* y *Western blotting*, respectivamente. Aunque la *hibridación en filtro* se realiza mejor con material en fresco, se han obtenido buenos resultados con materiales fijados en etanol o formol e incluidos en parafina. Si bien es la técnica estándar de referencia en este campo, tiene un número importante de desventajas técnicas que llevaron al desarrollo de otros métodos alternativos.

### Hibridación in situ

La *hibridación in situ* (**HIS**) consiste en la detección de secuencias específicas de DNA o RNA en cortes de tejido o preparaciones celulares, para lo cual se usa una secuencia de ácido nucleico complementario marcada (sonda). En condiciones apropiadas, estas sondas van a hibridar (mediante el establecimiento de uniones de hidrógeno) el DNA o el RNA blanco y pueden visualizarse por trazadores radiactivos ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^3\text{H}$ ) o no radiactivos (peroxidasa, biotina) incorporados a la sonda. Las principales sondas de uso corriente para **HIS** son sondas clonadas de DNA o RNA y sondas sintéticas de oligonucleótidos.

La **HIS** se ha utilizado principalmente para la detección de infecciones virales, como HPV, EBV y HIV, dada la habilidad de esta técnica para identificar en forma directa el DNA viral en la célula infectada; tiene la ventaja sobre la inmunohistoquímica de que puede detectar no solo infecciones productivas (infectantes), sino también latentes, así como identificar los subtipos virales relacionados con los diferentes potenciales de transformación maligna de estos virus.

La **HIS** también se ha usado en el análisis de la expresión de genes en las neoplasias. Uno de estos usos es la detección de RNA mensajero para varios péptidos hormonales y para cadenas pesadas y livianas de las inmunoglobulinas. Otros usos importantes de la **HIS** son el análisis de la expresión de protooncogenes durante el desarrollo fetal normal, en tejidos adultos normales, en enfermedades infecciosas y en las neoplasias.

La **HIS** puede realizarse en conjunto con la inmunohistoquímica, combinada con la PCR o realizarse con microscopio electrónico mediante el uso del método del oro coloidal.

### REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica revolucionaria que permite generar millones de

copias de cualquier secuencia específica de DNA en pocas horas. La técnica se basa en la habilidad de las polimerasas del DNA, en presencia de una mezcla de desoxinucleótidos trifosfatos (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), de copiar una cadena de DNA con un fragmento de DNA complementario como plantilla iniciadora.

Los pasos involucrados en el proceso son los siguientes:

1. Síntesis de fragmentos cortos de DNA, *primers* (del inglés, cebador) de oligonucleótidos. Estos oligonucleótidos son complementarios con cada una de las hebras de DNA en la proximidad de los extremos del segmento que interesa amplificar. Los cebadores de oligonucleótidos actuarán como iniciadores o cebo.
2. Desnaturalización (separación completa de las cadenas) por calor de la doble hélice del DNA que se ha de amplificar en presencia de un exceso de los oligonucleótidos iniciadores.
3. Apareamiento a la temperatura adecuada; al enfriarse, los oligonucleótidos iniciadores se aparean con los sectores complementarios de cada una de las hebras y así señalan el sitio de comienzo de la replicación.
4. Se agregan DNA polimerasa y los desoxinucleótidos trifosfatos (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) a la mezcla para comenzar el ensamble de una nueva cadena a partir del extremo 3' de cada uno de los iniciadores. Esto da por resultado una copia de DNA tal que contiene cada cebador y la secuencia del resto de la cadena que corresponde a cada cebador. Esta síntesis constituye el primer ciclo de la PCR.
5. En el ciclo siguiente, el apareamiento de cada cebador se produce en cadenas de DNA que tienen en su extremo la secuencia de uno de los cebadores, que son las cadenas provenientes del primer ciclo; de esta forma, ahora se sintetizan copias de DNA que contienen ambos cebadores y las secuencias contenidas entre los dos.

La misma reacción se repite varias veces o sea varios ciclos. En cada nuevo ciclo se utilizarán los polímeros sintetizados previamente como "molde"; en cada ciclo se duplica la cantidad de DNA sintetizado en el ciclo previo. Esta reacción en cadena produce una acumulación exponencial del fragmento blanco específico de DNA que da por resultado una acumulación exponencial de alrededor de  $2^n$ , donde  $n$  es el número de ciclos.

La técnica de PCR también puede utilizarse para amplificar RNA, por lo cual la expresión de un gen se puede analizar a partir de cantidades pequeñas de tejido. Con esta finalidad, el RNA que se extrae se convierte en un cDNA de doble hélice, para lo cual se usan enzimas transcriptasa inversa retrovirales; a esto le sigue una PCR de las copias de cDNA.

El gran interés de la patología diagnóstica por la PCR reside en que la técnica se puede utilizar para analizar DNA de muestras de tejidos fijadas en formol e incluidas en parafina. El DNA presente en las muestras se desnaturaliza para su extracción, a lo que le sigue la digestión con proteinasa K.

Las aplicaciones de la técnica de PCR en biología y medicina son múltiples, dado que permite obtener sufi-



ciente cantidad de DNA a partir de muestras pequeñas de diferentes materiales y aplicar los diversos métodos de estudio del DNA.

En patología, sus principales usos son: a) detección de reordenamientos génicos de Ig o TCR como un medio de determinar la clonalidad de una proliferación celular B o T, respectivamente; b) detección de traslocaciones cromosómicas en neoplasias malignas hematológicas, c) detección de mutaciones puntuales (p. ej., gen ras en carcinomas), d) detección de anomalías en genes supresores de tumores, como RB y p53, e) detección de amplificación de genes, como N-myc en el neuroblastoma y c-erb B-2 en el cáncer de mama, f) detección de virus relacionados con tumores como el HPV en el carcinoma escamoso o el EBV en linfomas malignos.

## CITOGENÉTICA

El estudio del cariotipo de los tumores humanos ha probado que es una herramienta poderosa para el estudio de los tumores, tanto en términos de contribución a la definición de varias entidades como de provisión de claves sobre los mecanismos moleculares comprometidos en su patogénesis. La detección de anomalías cromosómicas específicas, no aleatorias, ha sido especialmente exitosa en el campo de las leucemias y los linfomas malignos, los tumores germinales y las neoplasias del mesénquima y, algo menos, en carcinomas.

En la técnica convencional de análisis de cromosomas, el **cariotipo**, el conjunto de los pares cromosómicos de una célula se disponen en un orden sistemático descendente de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero, según una convención internacional. Este estudio debe hacerse en células en metafase; esto último requiere la presencia de un número adecuado de células en división que permita contar y analizar los cromosomas luego de que las mitosis se detienen en metafase. Las **técnicas de bandeo** cromosómico consisten en el estudio de las características de los cromosomas cuando éstos adquieren una coloración diferencial luego de su tinción con diferentes colorantes. Este bandeo se puede realizar con la coloración de Giemsa (bandeo G), quinacrina (bandeo Q), hidróxido de bario (bandeo C), etc. Cada bandeo es útil para estudiar determinadas características, aunque el más utilizado en estudios de rutina es el bandeo G.

Si bien el método ha probado que es eficiente en condiciones regladas, tiene limitaciones importantes: la muestra del material debe ser fresca, es necesario establecer un cultivo de tejido, la población de células en división puede no ser representativa de la muestra original y los cromosomas pueden ser de mala calidad.

Dado que la realización del análisis del cariotipo es laboriosa y prolongada, se han desarrollado nuevas técnicas para detectar anomalías cromosómicas numéricas y estructurales de una manera más rápida y específica.

Uno de los nuevos campos desarrollados es el de la **citogenética de interfase**. En este campo, todas las técnicas se refieren al análisis de los cromosomas en células que no están en división. Están libres de las limitaciones

del análisis cromosómico convencional y se han convertido en las técnicas de diagnóstico de más rápido crecimiento con sondas específicas de DNA cromosómico. En la técnica de **hibridación in situ fluorescente (FISH)** se utilizan tres tipos de sondas. En la técnica que se conoce como **pintado cromosómico**, la sonda es un compuesto que contiene tanto secuencias únicas de un cromosoma específico como secuencias que son compartidas por otros cromosomas. Estas últimas son bloqueadas en la técnica de **FISH** y el resultado es una hibridación pareja o uniforme en toda la longitud del cromosoma blanco o en estudio. Las **sondas centroméricas** están hechas de DNA satelital  $\alpha$ . El DNA satelital  $\alpha$  constituye la mayor clase de DNA del centrómero y tiene secuencias específicas de cromosoma, lo cual da una señal intensa en el cromosoma blanco, tanto en preparados de células en metafase como en núcleos en interfase. Las **sondas cósmidas** se preparan a partir de un cósmido, un vector desarrollado en forma específica para clonar fragmentos largos de DNA eucariote. Esto permite detectar secuencias de una sola copia en los genomas humanos, ya sea en cromosomas en metafase o, con algo más de dificultad, en núcleos en interfase.

Un método de estudio más reciente es la denominada **hibridación genómica comparativa (CGH)**. En este procedimiento, los cromosomas se hibridan en forma competitiva con dos DNA genómicos marcados en forma diferencial (uno es la prueba y el otro, la referencia); éstos, cuando se observan al microscopio de fluorescencia, muestran las localizaciones cromosómicas de los cambios en el número de copias en las secuencias de DNA entre los dos complementos (p. ej., entre el tumor y el DNA normal). La **CGH** puede aplicarse en material en fresco, congelado, líneas celulares y en DNA extraído de material fijado en formol e incluido en parafina.

La citogenética permite, en general, estudiar tanto las anomalías numéricas como las estructurales.

La célula presenta un juego normal de 23 pares de cromosomas al que se denomina número diploide dado que alude al doble número (2n) del haploide (1n). Las células pueden presentar **variaciones numéricas**; las células con número diploide se denominan euploides y las desviaciones pueden ser en forma de poliploidía o de aneuploidía. En el caso de la aneuploidía, las células tienen un número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide; puede haber un total de 47 cromosomas o de 45. La aneuploidía ocurre por un mecanismo denominado de no disyunción; esta no disyunción, es decir, la falta de separación de los cromosomas homólogos, puede ser meiótica o mitótica; existen otros mecanismos distintos de la no disyunción responsables de aneuploidía, como la que se observa en las neoplasias.

Existen varios tipos de **variaciones estructurales** de los cromosomas. La falta de un segmento de cromosoma se conoce como **deleción**. Un segmento seccionado no puede sobrevivir si carece de centrómero, puesto que se pierde durante la división. Las deleciones muy pequeñas no se pueden demostrar con técnicas convencionales de bandeo, pero se puede hacer con la **HIS**. En la **traslocación** se intercambian segmentos entre cromosomas no homólogos, la **traslocación recíproca** (la más frecuente

en el se-  
transferi-  
ción sin  
néticos y  
zantes y  
nes estru-  
las var.  
(DNA).  
puntual-  
base (re-  
cación c-  
tudinale  
pierde m-  
cambio  
efectos  
sustituci-  
cleótid-  
nomina-  
mutación  
los tres  
produce  
resultad-  
más cort-  
se mutan-  
dos para  
produce  
manifi-  
guyen a e-  
depende  
na y seg-  
Las r-  
deleción  
nucleóti-  
portanci-  
Otra t-  
finirlas  
cromoso-  
crosocopi-  
sicas) y  
codifica-  
La ma-  
tánea co-  
DNA. L-  
cación d-  
corrigen-  
cífica pa-  
ponden-  
un meca-  
en las  
les, las e-  
un apare-  
el meca-  
al meca-  
por un s-  
cuál de  
mino y a  
A pes-  
ción y c-  
subsistir  
res permi-  
teriores



en el ser humano), o un segmento de un cromosoma es transferido a otro cromosoma, la denominada *traslocación simple*. Las traslocaciones obedecen a factores genéticos y factores ambientales como las radiaciones ionizantes y sustancias químicas. Un tercer tipo de variaciones estructurales son las *mutaciones*. Este término define las variaciones permanentes del material genético (DNA). Según la extensión, las mutaciones pueden ser *puntuales*, es decir, limitadas a la variación de una sola base (reemplazo de un nucleótido por otro), sin modificación de la cantidad total de material genético, o *longitudinales*, que son las mutaciones en las que se gana o se pierde material genético. En las mutaciones *puntuales*, el cambio de solo un par de bases puede tener diversos efectos en la proteína resultante, a saber: a) cuando la sustitución de un par de bases cambia el triplete de nucleótidos que codifica para un aminoácido por otro se denomina mutación "*con sentido cambiado*" ("*missense mutation*"), b) cuando la sustitución de bases crea uno de los tres codones de terminación TAA o TAG o TGA, se produce la terminación de la traducción proteica, cuyo resultado es una proteína truncada (de menor tamaño o más corta) y ésta es una mutación "*sin sentido*" ("*nonsense mutation*") y c) cuando se quitan o se introducen uno o dos pares de bases (o cantidad no múltiplo de tres) se produce un "*corrimiento del marco de lectura*", que se manifiesta como el cambio de los aminoácidos que siguen a ese cambio de base/s; el impacto de estos cambios dependerá de los aminoácidos que cambien en la proteína y según la importancia del sitio en que esto ocurra.

Las mutaciones *longitudinales*, en general, incluyen deleciones, duplicaciones, inserciones y refuerzos de trinucleótidos repetidos. Cuando una mutación no tiene importancia funcional, se denomina *mutación muda*.

Otra forma de categorizar las mutaciones es la de definir las como *genómicas* (alteraciones en el número), *cromosómicas* (mutación extensa que puede verse al microscopio óptico mediante las técnicas citogenéticas clásicas) y *genéticas* (alteraciones en la estructura de un gen codificante).

La mayoría de las mutaciones ocurren en forma espontánea como consecuencia de errores en la replicación del DNA. La frecuencia de aparición de errores en la replicación del DNA es muy baja y la mayor parte de ellos se corrigen por sistemas que se incorporan de manera específica para tal fin. En el caso de mutaciones que corresponden a la inclusión de bases anormales, se corrigen por un mecanismo de *reparación por escisión* en el cual ciertas enzimas, capaces de identificar estas bases anormales, las eliminan. Si la mutación se debe a la presencia de un apareamiento no complementario, éste se corrige con el mecanismo de *reparación por emparejamiento* similar al mecanismo de reparación por escisión, pero catalizado por un sistema de reparación distinto, capaz de reconocer cuál de las dos bases del par fue sintetizada en último término y es, por lo tanto, la equivocada.

A pesar de la eficacia de los mecanismos de replicación y de los sistemas de reparación de errores, suele subsistir un pequeño número de mutaciones; estos errores permanecen en el sistema y se estabilizan por las posteriores replications.

Las mutaciones no son solo *espontáneas*, sino que también aparecen mutaciones *adquiridas* como consecuencia de la acción de agentes exógenos denominados *carcinógenos*; entre éstos se encuentran sustancias químicas y las radiaciones (ultravioletas o ionizantes como los rayos X, los rayos alfa, beta, gamma y los haces de neutrones). En las mutaciones adquiridas también funcionan los mecanismos de reparación, pero la exposición continua hace que las mutaciones subsistan y se transformen en permanentes. Las mutaciones que ocurren en las células gonadales se conocen como *mutaciones gaméticas* y pueden transmitirse a las siguientes generaciones y de este modo puede heredarse una enfermedad; las mutaciones gaméticas representan la base de las enfermedades genéticas. Las mutaciones de las células no gonadales son las llamadas *mutaciones somáticas* que no se transmiten por herencia pero pueden dar origen a enfermedades genéticas, dado que ejercen su efecto a través del DNA. En general, la variación de una sola célula causada por mutación no afecta al organismo pero sí al tejido al que pertenece; esto es especialmente válido cuando se produce la mutación de un protooncogén que evoluciona hacia un oncogén, como ocurre en los procesos neoplásicos.

Las técnicas de citogenética se han utilizado para el diagnóstico de anomalías congénitas, la detección de células originadas en el receptor en trasplantes alogénicos y para la evaluación de enfermedades neoplásicas. En patología neoplásica, la citogenética de interfase ha tenido su máxima aplicación en las neoplasias hematológicas. Si bien la técnica es más fácil de aplicar en la detección de las anomalías cromosómicas numéricas, se utiliza con éxito para la identificación de amplificaciones genéticas y traslocaciones y deleciones cromosómicas.

Los avances que han permitido la aplicación de estas técnicas en citologías, punciones, cortes de tejidos congelados y aun en material incluido en parafina han extendido su uso al estudio de los tumores sólidos.

## HISTOMETRÍA O MORFOMETRÍA

La posibilidad de medir los parámetros microscópicos como una forma de objetivar la observación y hacerla más reproducible ha tomado gran impulso gracias a los avances de la computación. En la actualidad se emplean analizadores de imágenes semiautomáticos o totalmente automatizados. Las contribuciones más originales de esta metodología se han producido en la evaluación de patologías no neoplásicas del músculo esquelético, nervios periféricos y hueso. Recientemente su uso se ha extendido a la patología tumoral para determinar: a) la ploidía del DNA en preparaciones coloreadas con Feulgen (usa la suma de la densidad óptica de núcleos coloreados para calcular la cantidad de DNA presente), b) el índice de proliferación luego de colorear los cortes con Ki67, PCNA u otro marcador de proliferación análogo, c) la gradación nuclear de un tumor y d) el estatus de los receptores hormonales. En la evaluación del índice de proliferación así como en la ploidía celular, este método ha demostrado que es tan preciso



como la citometría de flujo (CMF) y aun superior, en especial en situaciones particulares, por ejemplo, cuando la cantidad de tejido en examen es escasa o la relación entre el tumor y los elementos no tumorales es baja. Esta metodología puede aplicarse a extendidos citológicos; los preparados compuestos por células aisladas con un "fondo" claro y limpio representan la situación ideal para su empleo.

### MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Los principales tipos de microscopios electrónicos utilizados en biología son el *microscopio electrónico de transmisión* (MET), el *microscopio electrónico de barrido* (scanning) (MEB) y el *microscopio electrónico de túnel de barrido* (MTB).

En el microscopio electrónico de transmisión (MET), el preparado está interpuesto en el trayecto de un haz de electrones con una longitud de onda de 0,005 nm. La imagen se forma por la dispersión de los electrones que colisionan con el núcleo atómico y con sus electrones; la dispersión de los electrones depende del espesor del objeto y de su densidad molecular. Depende en especial del número atómico de los átomos presentes en el objeto y la dispersión será mayor cuanto mayor sea el número atómico. La mayoría de los átomos de las estructuras biológicas tienen un número atómico bajo, razón por la cual se adicionan átomos pesados cuando se preparan los materiales. Dado que el rayo de electrones es invisible, la imagen formada se registra por proyección sobre una pantalla fluorescente o sobre una película fotográfica. Las limitaciones del microscopio electrónico son la necesidad de trabajar en una atmósfera de alto vacío, lo cual impide investigaciones con células vivas, y el escaso poder de penetración de los electrones, que obliga a utilizar cortes ultradelgados (50 nm). Su gran valor consiste en que dado su poder de resolución (d), que es de 0,2 nm para aparato y del orden de los 2 nm en cortes adecuados, permite lograr (lentes mediante) aumentos finales de hasta 500.000 veces.

En el microscopio electrónico de barrido (scanning) (MEB), los electrones no atraviesan el objeto, sino que la imagen se forma indirectamente cuando un fino haz (10 nm) de electrones recorre la superficie de la preparación (barrido) que está recubierta por una delgada capa de un metal pesado. Los electrones primarios bombardeados rebotan en la superficie del espécimen entero y emiten electrones secundarios. La dirección de éstos varía según los diferentes ángulos de incidencia de los electrones primarios cuando interactúan sobre la superficie y así brindan imágenes de tipo tridimensional. La emisión secundaria se mide con un detector ubicado cerca del preparado y adaptado a una pantalla de televisor. La imagen así obtenida se puede visualizar en forma directa sobre la pantalla o registrarse en película fotográfica o en forma digital. A diferencia del MET, no es necesario utilizar cortes finos. El poder de resolución del MEB es de solo 10 nm, pero como contrapartida la nitidez de la imagen en profundidad es de hasta 10 veces la que se obtiene con el microscopio óptico.

El microscopio electrónico de túnel de barrido (METB) permite captar la estructura de la superficie del preparado hasta el nivel molecular. El principio se basa en la colocación de una sonda delgada a una distancia de hasta 1 nm por debajo de la superficie del preparado. Se aplica un contacto eléctrico en el extremo de la sonda que al mismo tiempo "barre" la superficie del preparado. Así se crea un "túnel" de electrones a través de la hendidura que se forma entre la sonda y el preparado. La información obtenida de las irregularidades de la superficie del preparado se registran en una computadora, la cual produce una "imagen". El METB permite obtener la imagen de las dos hebras del DNA. Su única limitación es que el preparado debe ser un conductor eléctrico.

Desde un punto de vista práctico, solo el microscopio electrónico de transmisión ha brindado aportes en el campo del diagnóstico histopatológico.

Las principales aplicaciones de la microscopia electrónica de transmisión, en patología diagnóstica, se encuentran en los campos de las patologías tumoral y renal.

A los fines de la temática de este libro interesan las aplicaciones en patología tumoral en la cual la ultraestructura ha sido útil en determinar la histogénesis (o diferenciación) de varios tumores pero, lamentablemente, no ha podido demostrar diferencias sistemáticas entre fenómenos reactivos, neoplasias benignas y malignas de lesiones originadas en un mismo tipo celular. En la actualidad, el papel de la microscopia electrónica en la práctica diagnóstica ha disminuido como resultado del advenimiento de la inmunohistoquímica y otras técnicas. Sin embargo, sigue siendo una herramienta diagnóstica poderosa, de gran utilidad cuando se utiliza en forma selectiva e inteligente con pleno conocimiento de su potencial y sus limitaciones. Por uso selectivo e inteligente se entiende la aplicación de la MET a posteriori de un examen completo con microscopia óptica convencional y de haber realizado dos o tres diagnósticos diferenciales, en búsqueda de los marcadores ultraestructurales diferenciales que se espera encontrar en estas entidades. Las limitaciones de la microscopia electrónica pueden sintetizarse en: a) de muestreo, cuando solo se dispone de una pequeña proporción de la neoplasia en estudio, b) escasez de características ultraestructurales realmente específicas, c) interpretación errónea de elementos no neoplásicos atrapados en la muestra como parte de un tumor, dada la dificultad de evaluar relaciones espaciales en muestras muy pequeñas.

La microscopia electrónica ha demostrado su potencial diagnóstico en las siguientes circunstancias: a) diagnóstico diferencial entre tumores no endocrinos y endocrinos por medio de la identificación, en estos últimos, de los gránulos de núcleo denso de los así llamados gránulos de tipo neurosecretor y/o de la evaluación de la naturaleza de las células tumorales con citoplasma granular (oncocitos, células granulares, células endocrinas), b) diagnóstico diferencial entre carcinoma, melanoma y sarcoma, c) diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y mesotelioma, d) diagnóstico diferencial de los tumores de células redondas y pequeñas de la infancia (sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, linfoma maligno y neuroblastoma) y e) diagnóstico diferencial de los tumores de células fusiformes de partes blandas.

Sin  
es la q  
jado, d  
chos el  
bles au  
nicas d  
que se  
incluso  
Caba  
tambié  
gran va  
de los  
Dado  
es si es  
nóstica  
para la  
el enví  
de refe

### CULT

El us  
especia  
vación  
racteres  
son evi  
tomas  
nomas  
ser col  
tancias  
ducir e  
tes exó  
una dif  
agrega  
autores  
tico di  
dondas  
coma c  
en esp  
diagnó  
Está  
tivo se  
modern  
micros  
Caba  
estricta  
do es r  
respect  
benefic

### RADI

Med  
de: a)  
ducto,  
desplaz  
el orga  
fia pro  
tos din



Sin lugar a dudas, la mejor evaluación ultraestructural es la que se realiza en pequeñas muestras de material fijado, de inmediato, en glutaraldehído. Sin embargo, muchos elementos diagnósticos son lo suficientemente estables aun cuando el material se haya procesado para técnicas de microscopia óptica convencionales; tanto es así que se pueden estudiar materiales incluidos en parafina e incluso cortes coloreados con H-E.

Cabe recordar que la inmunodetección de antígenos también puede realizarse con microscopia electrónica, de gran valor en dilucidación de la histogénesis, en especial de los tumores.

Dados sus altos costos operativos, el gran interrogante es si es aconsejable disponer de la ME para el área diagnóstica. En el ámbito académico es una necesidad, pero para la mayoría de los laboratorios en general conviene el envío de los casos que la requieran a grandes centros de referencia.

### CULTIVO DE TEJIDO

El uso del cultivo de tejidos aplicado al diagnóstico, en especial en tumores humanos, se fundamenta en la observación de que las células tumorales pueden expresar caracteres de diferenciación *in vitro* que no exhiben o no son evidentes *in vivo*. A modo de ejemplo, los neuroblastomas desarrollan neuritas a las 24 horas o ciertos melanomas amelanóticos sufren una pigmentación intensa al ser colocados en un medio adecuado. En ciertas circunstancias, la diferenciación o la maduración se pueden inducir en un sistema de cultivo, por el agregado de agentes exógenos como el AMP cíclico; se ha podido obtener una diferenciación neural en el sarcoma de Ewing con el agregado de AMP o de ATP al medio de cultivo. Algunos autores proponen el cultivo a corto plazo para el diagnóstico diferencial de los tumores de células pequeñas y redondas de la infancia, que incluyen neuroblastoma, sarcoma de Ewing, linfoma y sarcomas mesenquimáticos, en especial el rhabdoidesarcoma. En la actualidad, este diagnóstico diferencial se logra con pruebas moleculares.

Está de más decir que las células que crecen en un cultivo se pueden estudiar con cualquiera de los métodos modernos disponibles, como la inmunohistoquímica, la microscopia electrónica y otros.

Cabe señalar que, desde un punto de vista práctico, estrictamente diagnóstico, la utilidad del cultivo de tejido es muy limitada y difícil de justificar, tanto en lo que respecta a su mantenimiento como a su relación costo-beneficio.

### RADIOAUTOGRAFÍA

Mediante esta técnica se obtiene información directa de: a) sitio dentro de la célula donde se sintetiza un producto, b) componentes químicos de esos productos, c) desplazamiento dentro de la células y d) localización en el organismo luego de salir de la célula. La radioautografía provee, por lo tanto, información referida a los aspectos dinámicos de la morfología celular y de los tejidos.

Los principios fundamentales en los que se basa la técnica de la radioautografía son: a) la radiación ionizante ejerce sobre una emulsión fotográfica la misma acción que la luz visible y b) un precursor biológico con *marca radiactiva* (p. ej., aminoácido) tiene iguales propiedades biológicas y destino metabólico en el organismo que la molécula correspondiente sin *marca*. Se entiende por *marca radiactiva* que un átomo de la molécula determinada es reemplazado por su isótopo correspondiente, por ejemplo, hidrógeno por tritio ( $^3\text{H}$ ).

Esquemáticamente, la técnica consiste en: a) inyección en un animal de experimentación de una molécula de importancia biológica, por ejemplo,  $^3\text{H}$ -leucina que interviene en la formación de varias proteínas, o  $^3\text{H}$ -timidina base específica del DNA, b) las moléculas con *marca radiactiva* se integran a las macromoléculas, c) estas macromoléculas se conservan en los cortes de tejido al hacerlas insolubles con la fijación, d) después del montaje de los cortes se agrega, en cámara oscura, una fina capa de emulsión fotográfica (bromuro de plata en emulsión de gelatina), e) durante el tiempo posterior de exposición, de días o semanas según el experimento, desde los sitios radiactivos del preparado se emiten partículas o rayos beta, f) estos rayos inciden en los cristales de bromuro de plata que sufren la transformación, en parte, de iones plata en plata metálica, g) luego de un tiempo prudencial de exposición se revela el corte, por lo que todos los cristales incididos por los rayos beta se transforman en plata metálica y todos los cristales no incididos se eliminan con una solución de tiosulfato.

A continuación, el corte se puede tratar como cualquier otro corte histológico y colorear, por ejemplo, con la técnica de H-E. Al observar el preparado al microscopio, los granos de plata metálica se ven como puntos negros en los sitios de localización de las sustancias radiactivas. El poder de resolución, entendido como la exactitud de la localización del isótopo, es de  $1\text{ }\mu\text{m}$  al microscopio óptico y puede alcanzar  $0,1\text{ }\mu\text{m}$  con el MET.

Una de las principales aplicaciones de la radioautografía es la marcación de núcleos celulares y la posibilidad de seguir su desplazamiento y el destino de las células marcadas en el organismo. Esto es de gran utilidad en el estudio de la histogénesis (desarrollo de células embrionarias indiferenciadas a células especializadas de un tejido determinado). El estudio de la histogénesis es de utilidad en embriología, así como en el entendimiento del origen de ciertos tumores.

### TÉCNICAS DE MICROARRAY

Con los avances recientes en biología molecular se ha identificado un número significativo de nuevos marcadores tumorales, genéticos, inmunológicos que pueden tener importancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica. El ensayo y la validación de estos marcadores, por las técnicas convencionales, insumen tiempo y son laboriosos y costosos.

Un ejemplo, en el área de la histopatología, es el *microarray tisular*, técnica que permite validar con rapidez y a bajo costo un nuevo marcador en múltiples muestras

de tejidos patológicos; en un taco nuevo prefabricado se pueden ensayar con certeza hasta 1.000 tacos histológicos. Esto permite probar una gran variedad de tejidos de buena calidad, igualmente preservados, con técnicas in situ, en idénticas condiciones de laboratorio y con resultados fiables (Shergill, 2004).

Con esta metodología se pueden evaluar anticuerpos, estudiar proteínas y establecer los perfiles de expresión génica de enfermedades, en especial tumores, con fines diagnósticos y terapéuticos.

Las mayores aplicaciones de la tecnología del *microarray* están dirigidas a responder a una variedad de interrogantes biológicos de interés para los científicos y los clínicos a nivel académico, de la medicina práctica y del desarrollo farmacológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bayer PM, Fabian B, Hubl W. Immunofluorescence assays (IFA) and enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) in autoimmune disease diagnostics— technique, benefits, limitations and applications. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2001;235:68-76.
- Brelje TC, Wessendorf MW, Sorenson RL. Multicolor laser scanning confocal immunofluorescence microscopy: practical application and limitations. *Methods Cell Biol* 2002;70:165-244.
- Carlos de Vicente J, Herrero-Zapatero A, Fresno MF, Lopez-Arranz JS. Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol* 2002;38:301-8.
- Chattopadhyay A, Ray JG, Caplan DJ. AgNOR count as objective marker for dysplastic features in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2002;31:512-7.
- Jordan RC, Daniels TE, Greenspan JS, Regezi JA. Advanced diagnostic methods in oral and maxillofacial pathology. Part II: Immunohistochemical and immunofluorescence methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2002;93:56-74.
- Montero C. The antigen-antibody reaction in immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem* 2003;51:1-4.
- Nagler RM. Molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res* 2002;22:2977-80.
- Noguchi M, Kinjo H, Kohama GI, Nakamori K. Invasive front in oral squamous cell carcinoma: image and flow cytometric analysis with clinicopathologic correlation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:682-7.
- Shergill IS, Shergill NK, Arya M, Patel HR. Tissue microarrays: a current medical research tool. *Curr Med Res Opin* 2004;20:707-12.
- Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, Kiyota A, Ueyama Y, Matsumura T, Wong DT. Expression of cell cycle control proteins in normal epithelium, premalignant and malignant lesions of oral cavity. *Oral Oncol* 2002;38:235-43.
- Stoll C, Baretton G, Ahrens C, Lohrs U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000;436:102-8.
- Vora HH, Shah NG, Patel DD, Trivedi TI, Chikhlikar PR. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2003;82:34-50.
- Watanabe M, Hitomi M, van der Wee K, Rothenberg F, Fisher SA, Zucker R, Svoboda KK, Goldsmith EC, Heiskanen KM, Nieminen AL. The pros and cons of apoptosis assays for use in the study of cells, tissues, and organs. *Microsc Microanal* 2002;8:375-91.

## INTRO

Las  
la iden  
de dete  
líneas  
cación  
les sob  
croana  
paráme  
y la es  
La in  
lar y l  
neopla  
lizar tr  
En l  
do un  
tecnol  
na. La  
ción a  
cuerpo  
aplicac  
nóstic

## MÉT

Exis  
rarenc  
guos (C  
son:

Mét  
anticue  
con el  
se evic



# Inmunohistoquímica y estudio de la muerte apoptótica. Su aplicación en el diagnóstico del cáncer

## Inmunohistoquímica

Ana Morandi

### INTRODUCCIÓN

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permiten la identificación, sobre muestras tisulares o citológicas, de determinantes antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalidad celular. La aplicación directa de anticuerpos policlonales o monoclonales sobre secciones tisulares permite la localización microanatómica de su expresión y su correlación con los parámetros morfológicos, lo cual aumenta la sensibilidad y la especificidad del estudio.

La inmunohistoquímica, junto con la biología molecular y la citometría de flujo, ha permitido clasificar las neoplasias con mayor precisión y, en consecuencia, realizar tratamientos más específicos.

En las últimas décadas, la utilización de IHQ ha tenido un crecimiento progresivo y se ha consolidado como tecnología esencial en el diagnóstico patológico de rutina. La incorporación de nuevos protocolos de recuperación antigénica y la afluencia constante de nuevos anticuerpos están ampliando de manera notable el ámbito de aplicación con nuevas utilidades en diagnóstico y pronóstico.

### MÉTODOS DE COLORACIÓN

Existen numerosos métodos de coloración que enumeraremos brevemente a continuación desde los más antiguos (hoy en desuso) a los actuales, más eficaces. Ellos son:

**Método directo:** con esta técnica, la más antigua, un anticuerpo primario marcado con una enzima reacciona con el antígeno en el tejido (fig. 9-1). Luego, la reacción se evidencia por el uso de un cromógeno.

**Método indirecto de dos pasos:** con este método, un anticuerpo primario sin conjugarse se une primero al antígeno. Luego se aplica un anticuerpo secundario marcado con enzima dirigido contra el anticuerpo primario, seguido por el cromógeno (fig. 9-2). Es más versátil y sensible que el anterior.

**Método indirecto de tres pasos:** un segundo anticuerpo marcado con enzima se agrega a la técnica indirecta descrita (fig. 9-3). Esto sirve para amplificar aún más la señal.

**Método de complejos inmunes solubles de enzima:** estas técnicas, a veces también llamadas de anticuerpo no marcado, utilizan un complejo inmune soluble enzima-anticuerpo, preformado. Su denominación está relacionada con el complejo inmune enzimático utilizado. Por ejemplo, el método de PAP que utiliza un complejo de peroxidasa-antiperoxida o el APAAP, que emplea un complejo de fosfatasa alcalina antiposfatasa alcalina (fig. 9-4). Estas técnicas se usaron durante mucho tiempo y demostraron que son más útiles que las anteriores.

**Método de (estrept)avidina-biotina:** la mayoría de los métodos de coloración inmunohistoquímica en uso en la actualidad están basados en la alta afinidad que la estreptavidina (*Streptomyces avidinii*) y la avidina (clara del huevo) tienen por la biotina. Ambas poseen cuatro puntos de unión para la biotina, pero por la orientación molecular de estos puntos se unen menos de cuatro moléculas. Existen dos tecnologías: el **método ABC** (que utiliza el complejo avidina o estreptavidina-biotina-enzima) (fig. 9-5) y el **método LAB o LSAB** (que emplea estreptavidina marcada con enzima) (fig. 9-6).

La IHQ requiere una metodología de laboratorio muy distinta de la del laboratorio clásico de anatomía patológica y, para su utilización correcta, es indispensable conocer en detalle sus ventajas y limitaciones.

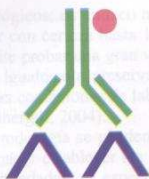


Fig. 9-1. Método directo: el anticuerpo primario marcado con enzima reacciona con el antígeno del tejido.

- Es fundamental disponer de una amplia batería de anticuerpos que permita trabajar con paneles amplios protocolizados y actualizados.
- La elección de un panel de anticuerpos inapropiado o demasiado limitado puede llevar a conclusiones insuficientes o erróneas.
- El panel inicial de estudio debe elaborarlo el patólogo en función de la clínica y del estudio morfológico previo y, siempre que sea posible, debe incluir distintos anticuerpos para cada una de las líneas de diferenciación que se investigan.
- El personal técnico y médico debe tener entrenamiento específico en el manejo y en la evaluación de los distintos anticuerpos y disponer de información apropiada acerca de su sensibilidad y especificidad, del método de evaluación de resultados y de su posible trascendencia clínica.
- La interpretación debe efectuarse siempre teniendo en cuenta en conjunto el contexto clínico y los hallazgos morfológicos.
- Es importante conocer las posibles causas de falsos positivos y falsos negativos con los distintos anticuerpos y seguir una sistemática escrupulosa de controles negativos y positivos en cada proceso de laboratorio.

Un aspecto elemental, pero esencial, es la preservación del tejido desde el momento de su obtención. La gran mayoría de las técnicas de IHQ pueden aplicarse

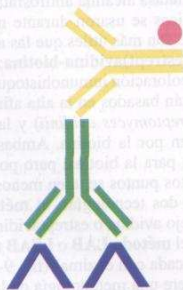


Fig. 9-2. Método indirecto de dos pasos: el anticuerpo secundario marcado con enzima reacciona con el anticuerpo primario unido al antígeno del tejido.



Fig. 9-3. Método indirecto de tres pasos: el anticuerpo terciario, marcado con enzima reacciona con el anticuerpo secundario marcado con enzima.

en tejido fijado e incluido en parafina con buenos resultados, siempre que la fijación tisular, su procesamiento e inclusión se realicen en forma correcta. La utilización de métodos o reactivos inapropiados en el tratamiento tisular previo a la IHQ puede llevar a la pérdida de antigenicidad.

Muchos anticuerpos que en años pasados requerían tejido en fresco ahora pueden aplicarse en tejido fijado e



Fig. 9-4. El complejo inmune APAAP reacciona con el anticuerpo secundario. El anticuerpo primario y el anticuerpo del complejo inmune deben hacerse en la misma especie.

Fig.  
trepta  
biotin

incl  
ción  
E  
tera  
taci  
gen  
ade

FIL

for  
pre  
de  
ver  
po

pc  
en  
tú  
bl  
ta  
Fc



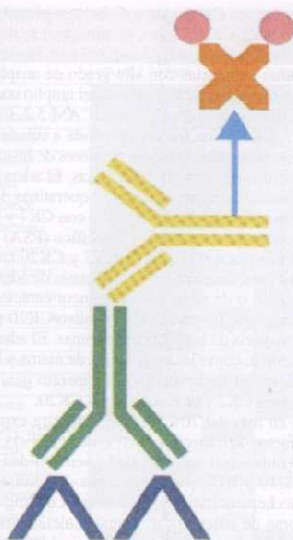


Fig. 9-5. Método ABC: en esta tecnología, el complejo avidina o estreptavidina-biotina-enzima reacciona con el anticuerpo secundario biotinilado.

incluido en parafina con diversas técnicas de recuperación antigénica.

Esta técnica también se aplica para la detección de alteraciones moleculares en el tumor; por ejemplo, la mutación del gen p53 o la detección de productos de oncogenes como el c-erbB2 (HER2-ncu). Estas alteraciones, además, tienen valor pronóstico.

### FILAMENTOS INTERMEDIOS

La capacidad de las células eucariotas de variar su forma y realizar movimientos coordinados se debe a la presencia de una compleja red de proteínas que a modo de citoesqueleto atraviesan el citoplasma celular. Las diversas actividades del citoesqueleto dependen de tres tipos de filamentos proteicos:

- filamentos de actina
- microtúbulos
- filamentos intermedios

Los filamentos intermedios reciben esta denominación porque su diámetro, que es de 7-11 nm, que se encuentra entre el de los microfilamentos (6 nm) y el de los microtúbulos (25 nm). Son estructuras fuertes, estables, insolubles, resistentes a los cambios de temperatura y dispuestas en densas redes tridimensionales en el citoplasma. Forman también una fina capa compacta en la cara inter-

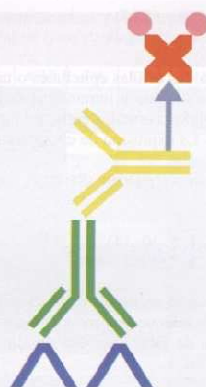


Fig. 9-6. Método LAB o LSAB: en esta tecnología, la (estrept)avidina marcada con enzima reacciona con el anticuerpo secundario biotinilado.

na de la carioteca (intranucleares), llamada lámina nuclear o fibrosa (lamininas A-B-C).

Se dividen en cinco subclases de acuerdo con el peso molecular (PM), el pH isoelectrónico, las características bioquímicas e inmunológicas y la distribución específica en células y tejidos:

- Citoqueratinas (CK): marcador específico de células epiteliales
- Vimentina (VIM): marcador típico de células mesenquimáticas
- Desmina (DES): característica de células miogénicas
- Proteína gliofibrilar ácida (PGFA) presente en células gliales
- Neurofilamentos (NF) presentes en casi todas las neuronas

La distribución celular restringida de los diferentes filamentos intermedios permite la identificación de diversos tipos celulares y de los tumores que de ellos derivan. Si bien es habitual analizarlos según la expresión de un único filamento intermedio, puede haber expresión de varios filamentos tanto en las células normales como en las neoplásicas.

Debido a que la coexpresión ocurre de una manera predecible, su uso permite identificar transformación neoplásica, incluso transformación maligna; ejemplo de ello y lo más frecuente es la presencia simultánea de citoqueratina y vimentina, como se observa en el melanoma.

### CITOQUERATINAS

Las citoqueratinas comprenden una subfamilia compleja de más de 20 polipéptidos, cuyos pesos molecula-

res oscilan entre 40 y 68 kD y se encuentran catalogadas y numeradas de 1 a 19 según su peso molecular y punto isoeléctrico pH.

De este modo, las células epiteliales o un epitelio determinado tienen un patrón inmunohistoquímico específico, tanto en tejidos normales como en tumores, benignos o malignos. La expresión de citoqueratina puede ser heterogénea.

Las citoqueratinas pueden dividirse además en dos grupos de:

- Alto PM (CK 1, 5, 10, 14).
- Bajo PM (CK 8, 18, 19).

De acuerdo con su secuencia de aminoácidos, reactividad inmune con anticuerpos monoclonales y secuencia complementaria de DNA, pueden dividirse además en dos tipos:

- Tipo I o CK ácida (en general son CK de bajo peso molecular) observada en epitelios simples.
- Tipo II o CK básica (por lo común son CK de alto peso molecular) presente en epitelio complejo estratificado.

Teniendo en cuenta estas propiedades, se han desarrollado anticuerpos monoclonales para los distintos tipos de citoqueratinas, que sirven para determinar la histogénesis de neoplasias poco diferenciadas y permiten diferenciar los distintos tipos de carcinomas.

Las panqueratinas (PAN-K) son cócteles que reconocen grupos de citoqueratinas específicas.

Las citoqueratinas AE1/AE3 constituyen un cóctel de anticuerpos monoclonales que reconocen epítopes diferentes y funcionan como un detector universal de estirpe epitelial.

La AE1 reconoce CK ácidas o de bajo peso molecular y la AE3 reconoce CK básicas o de alto peso molecular.

Estas técnicas son de especial utilidad para la clasificación de algunas neoplasias con alto grado de anaplasia o de metástasis de origen incierto. Un panel amplio con queratinas de distintos pesos moleculares (CAM 5.2, CK903, CK5/6, CK7, CK20) con frecuencia ayuda a subclasificar un carcinoma, pero además hay marcadores de histogénesis más específicos en distintas neoplasias. El adenocarcinoma de próstata, por ejemplo, expresa queratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2), es negativo con CK7 y CK20 y positivo con antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida prostática. El perfil de CK7 y CK20 también es de utilidad en el diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma de colon o de recto que de manera característica presentan un patrón inverso (CK7 negativo/CK20 positivo) al de la mayoría de los adenocarcinomas. El adenocarcinoma pulmonar, como los carcinomas de mama y la mayor parte de los adenocarcinomas del aparato genital femenino, expresa CK7 y es negativo con CK20.

Además, en más del 70% de casos muestra expresión nuclear de factor de transcripción tiroideo (TTF-1). Otros marcadores útiles, con especificidad y sensibilidad variables, son CD10 y RCC para carcinoma de células renales, antígeno hepatocitario específico para distinguir hepatocarcinoma de colangiocarcinoma o metástasis, tiroglobulina y TTF-1 para carcinomas de tiroides, receptores hormonales para cáncer de mama y los diversos marcadores de diferenciación neuroendocrina (cromogranina, sinaptosina, CD56, CD57) (cuadros 9-1 a 9-4).

#### Marcadores hematológicos

En patología hematológica, el inmunofenotipo en la actualidad es indispensable para el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de linfomas (Hodgkin vs. no Hodgkin,

**Cuadro 9-1. Diagnóstico inmunohistoquímico de neoplasia indiferenciada**

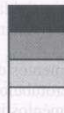
	CAM5.2	LCA	VIM	PS100	HMB45	A103
Carcinoma						
Linfoma						
Melanoma						
Sarcoma						

Positivo

Expresión débil o infrecuente

Negativo

No determinado



**Cuadro 9-2. Diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso**

	CAM5.2	CK903	CK7	CK20	CK5/6	INVO
Adenocarcinoma						
Ca escamoso						





linfoma B vs. T y subtipos). La batería de marcadores disponibles ha aumentado de un modo notable: los utilizados con más frecuencia son el antígeno común leucocitario (ACL), CD3, CD5, CD20, CD23, CD45, CD45ro, CD10, CD15, CD30, CD68, fascin y CD1a (cuadros 9-5 y 9-6).

## MARCADORES MESENOUIMÁTICOS

La amplia variedad de tumores mesenquimáticos ha obligado a los investigadores a desarrollar múltiples mar-

cadores para cada tipo celular, de los cuales los que más se utilizan son vimentina (VIM), proteína S100 (PS100), CD34, CD31, factor VIII, actina muscular lisa, desmina (DES), neurofilamentos, CD99, enolasa, ulex europeum, etc. (cuadro 9-7).

En el cuadro 9-8 se presenta una lista de los marcadores más empleados con las siglas que los diferencia y en los cuadros 9-3 y 9-4, los paneles de inmunohistoquímica más útiles para la tipificación tumoral (figs. 9-7 a 9-15).

**Cuadro 9-5. Diagnóstico diferencial de linfomas. Linfomas no Hodgkin**

	L26	CD79a	CD5	CD43	CD3	CD10	CyCD1	TdT
LC								
L folicular								
L manto								
L zona marginal								
L plasmocitoide								
L B cel grande								
L linfoblástico B								
Burkitt								
Linfoma T								

**Cuadro 9-6. Diagnóstico diferencial de linfomas. Linfoma de Hodgkin vs linfoma anaplásico**

	<i>L26</i>	<i>CD30</i>	<i>CD15</i>	<i>EMA</i>	<i>EBV</i>	<i>ALK1</i>
Hodgkin clásico						
Hodgkin parag nod						
L anaplásico KM						

**Cuadro 9-7. Diagnóstico diferencial de los tumores de partes blandas**

[illegible]



Cuadro 9-8. Listados de marcadores más utilizados

## Filamentos intermedios

CAM 5.2 (52.5, 45 kD)  
 AE1 (56.5, 50, 48, 40 kD)  
 AE3 (57, 65, 64, 59, 58, 56, 54, 52 kD)  
 CK903 (68, 58, 56.5, 50 kD)  
 CK5/6 (58, 56 kD)  
 CK7 (54 kD)  
 CK20 (46 kD)  
 PAN K (amplio espectro; AE1/AE3)  
 DES (desmina)  
 GFAP (proteína gliofibrilar)  
 MCA (actina muscular común)  
 NF (neurofilamentos)  
 SMA (actina músculo liso)  
 VIM(vimentina)

## Marcadores celulares

A103 (Melan A, melanoma, adrenal)  
 A-AQT (alfa-1-antiquimotripsina)  
 A-AT (alfa-1-antitripsina)  
 AFP (alfa-fetoproteína)  
 B72.3 (TAG-72, marcador epitelial)  
 Ber-EP4 (antígeno epitelial)  
 BRST II (GCDFP-15, mama)  
 c-Kit (CD117, GIST, células germinales, mastocitos)  
 CA 19.9 (gastrointestinal, páncreas, ovario, pulmón)  
 Ca 125 (ovario, mama, colon)  
 CALR (calretinina, células mesoteliales)  
 CD31 (endotelio)  
 CD56 (NCAM)  
 CEA (antígeno carcinoembrionario)  
 CEA-D14 (carcinoma de colon)  
 CHR (cromogranina A)  
 COL IV (colágeno IV)  
 EMA (antígeno epitelial de membrana)  
 Factor VIII (factor de von Willebrand)  
 Factor XIII-a (factor de la coagulación)  
 FERR (ferritina)  
 HCG (gonadotropina coriónica humana)  
 HMB-45 (melanoma)  
 HPAP (fosfatasa ácida prostática)  
 HPCA-1 (CD34, células endoteliales)  
 HSA (antígeno hepatocitario específico)  
 INH (inhibina alfa, adrenal, células de cordones sexuales)  
 INVO (involucrina, células queratinizantes)  
 KPI (CD68, marcador histiocitario)  
 Leu 7 (CD57, HNK-1, células neuroectodérmicas)  
 Leu M1 (CD15, antígeno mielomonocítico, marcador epitelial)  
 Lewis x (BG 7, grupo sanguíneo)  
 LM (laminina)  
 MAC 387 (antígeno mielóide/histiocítico)  
 MBP (proteína básica de la mielina)  
 MURA (muraminidasa/fosozima)  
 MYO (mioglobina)  
 NSE (enolasa neuronal específica)  
 ON (osteonectina)  
 O13 (HBA-71, tumor de Ewing)  
 PLAP (fosfatasa alcalina placentaria)  
 PSA (antígeno prostático específico)  
 RCC (carcinoma de células renales)  
 PS100 (proteína S-100)  
 SYN (sinaptofisina)  
 TTF-1 (thyroid transcription factor-1)  
 ULEX (Ulex europaeus, lectina)

## Hematopatología

4KB5 (CD45RA, células B)  
 bcl-2 (oncoproteína, t(14;18))  
 bcl-6 (linfoma de células grandes)

## Hematopatología (cont.)

CD1-a (células de Langerhans)  
 CD10 (CALLA)  
 CD21 (células foliculares dendríticas)  
 CD3 (células T)  
 CD4 (células T)  
 CD43 (células T)  
 CD5 (células T, subset células B)  
 CD68 (KPI, histiocitos)  
 CD79a (células B)  
 CD8 (células T)  
 CyC D1 (ciclina D1, t(11;14))  
 Kappa (cadenas ligeras)  
 Ki1 (BerH2, CD30)  
 IgD  
 Lambda (cadenas ligeras)  
 L26 (CD20, células B)  
 LCA (CD45, antígeno leucocitario común)  
 Leu M1 (CD15, antígeno mielomonocítico)  
 MAC 387 (antígeno mielóide/histiocítico)  
 TdT (desoxinucleotidiltransferasa terminal)  
 UCHL-1 (CD45RO, células T)

## Agentes infecciosos

CMV (citomegalovirus)  
 EBV LMP (virus de Epstein Barr, latent membrane protein)  
 HSV 1 (herpes simple tipo I)  
 HSV 2 (herpes simple tipo II)  
 PC (Pneumocystis carinii)  
 TOXO (Toxoplasma gondii)

## Hormonas

ACTH (adrenocorticotropina)  
 CALC (calcitonina)  
 GLU (glucagón)  
 INS (insulina)  
 GAS (gastrina)  
 FSH (foliculoestimulante)  
 LH (luteinizante)  
 PRO (prolactina)  
 SERO (serotonina)  
 SOMA (somatostatina)  
 HGH (somatotropina)  
 TIRO (tiroglobulina)  
 TSH (tirotropina)  
 PTH (paratiroides)

## Factores pronósticos

ALK-1 (linfoma anaplásico)  
 AR (receptores de andrógenos)  
 bcl-2 (oncoproteína, t(14;18))  
 bcl-6 (linfoma de células grandes)  
 c-Kit (CD117, GIST)  
 CAT-D (cathepsina D)  
 CyC D1 (ciclina D1)  
 EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)  
 ER (receptores de estrógenos)  
 Her-2/neu (oncogén c-erbB2)  
 MIB-1 (Ki67, fase S)  
 p27 (Kip1)  
 p53 (gen supresor)  
 PR (receptores de progesterona)  
 pRb (gen del reticoblastoma)  
 TS (timidilato sintetasa)

## Genes reparadores de DNA

MLH1  
 MSH2  
 MSH6

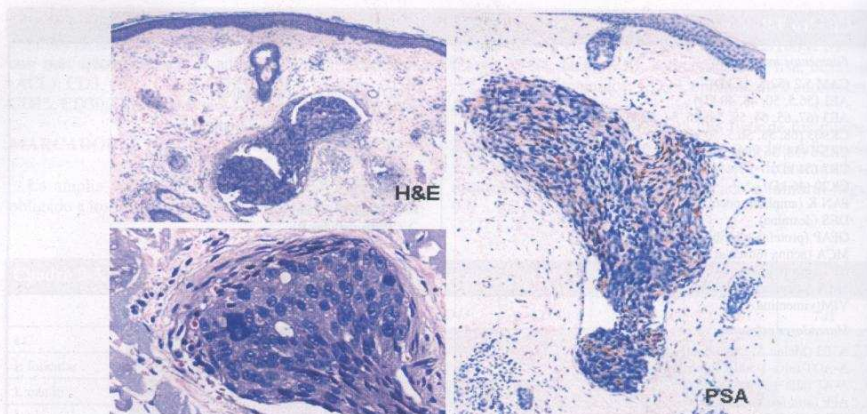


Fig. 9-7. Invasión linfática dérmica por adenocarcinoma de próstata.



Fig. 9-8. Adenocarcinoma pulmonar.

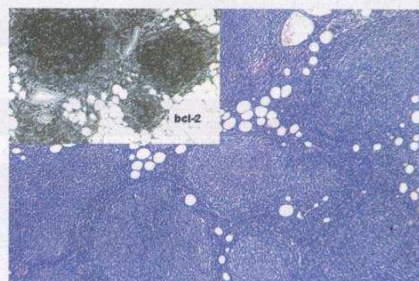


Fig. 9-10. Linfoma folicular.

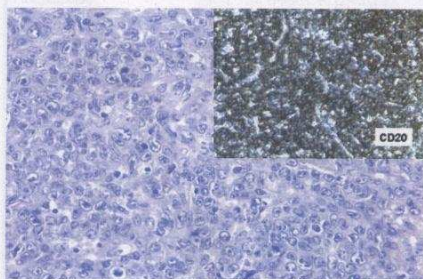


Fig. 9-9. Linfoma B difuso de célula grande.

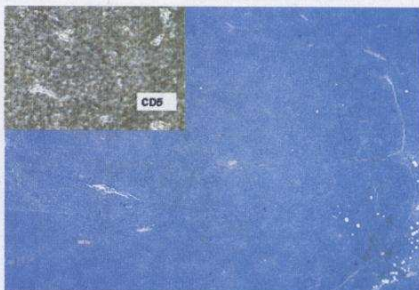


Fig. 9-11. Linfoma de linfocito pequeño/LLC.



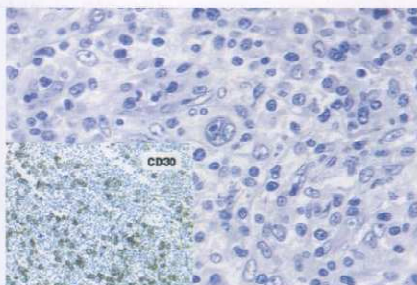


Fig. 9-12. Linfoma de Hodgkin.

En algunas patologías también son de utilidad las técnicas de biología molecular (PCR, RT-PCR, secuenciación) para el estudio de clonalidad de poblaciones linfoides o traslocaciones asociadas con distintos tipos de linfoma o con leucemia.

Los métodos morfológicos clásicos empleados para clasificar las neoplasias a menudo agrupan entidades que, aunque comparten parámetros morfológicos, difieren notablemente en el nivel molecular y evolucionan de un modo distinto. El estudio simultáneo del perfil molecular proporciona información complementaria y esencial para predecir la evolución del tumor y desarrollar el

enfoque terapéutico idóneo. Algunos parámetros clínicos, patológicos o moleculares se consideran suficientemente validados para su utilización en la estratificación de pacientes y la selección de terapia oncológica. Otros, sin tener aceptación universal o validación estadística, tienen valor pronóstico y/o predictivo en un número significativo de estudios.

El estado del oncogén *c-erbB2* (Her2-neu) se estudia con técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ fluorescente (FISH). Otro receptor de membrana de características similares, objeto de diversos estudios en los últimos años, es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) involucrado en la regulación de la actividad proliferativa celular, relacionado con la progresión tumoral y potencialmente útil como diana terapéutica en el carcinoma de colon, los carcinomas escamosos y otras neoplasias (fig. 9-16).

Las mutaciones del gen supresor P53 se han asociado con la progresión tumoral. En diversos trabajos se les atribuye valor pronóstico independiente al asociarse con mayor riesgo de recurrencia y metástasis y menor supervivencia (fig. 9-17).

El protooncogén *c-Kit* codifica un receptor de transmembrana tirosinasa (KIT) y está involucrado en el desarrollo embrionario de células madre hematopoyéticas, células germinales y melanocitos.

En los próximos años, la utilización de los nuevos recursos tecnológicos de alto rendimiento (microchips de DNA, *tissue microarrays*) permitirá ampliar conocimientos sobre perfiles moleculares relacionados con progresión tumoral y respuesta a tratamientos específicos.

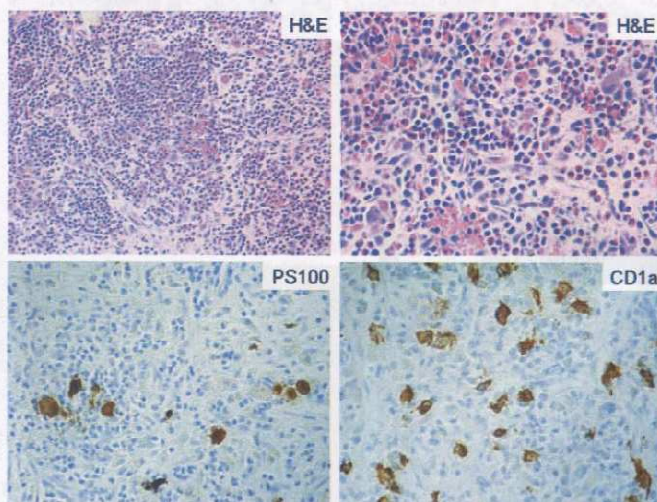


Fig. 9-13. Granuloma eosinófilo.

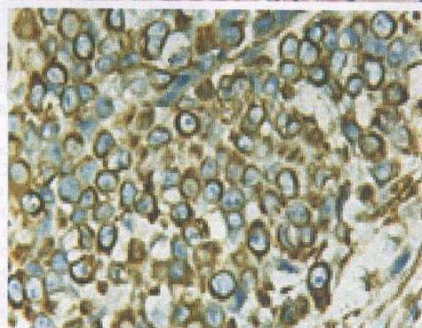
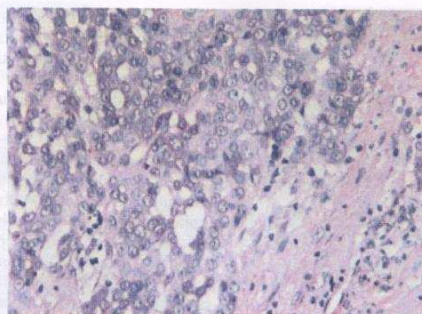


Fig. 9-14. Sarcoma epitelióide.

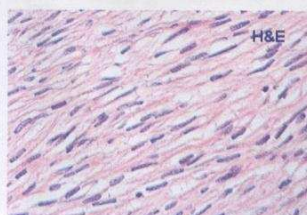


Fig. 9-15. Tumor de la estroma gastrointestinal (GIST).

ASPEC

La mu  
ta varias  
recibió e



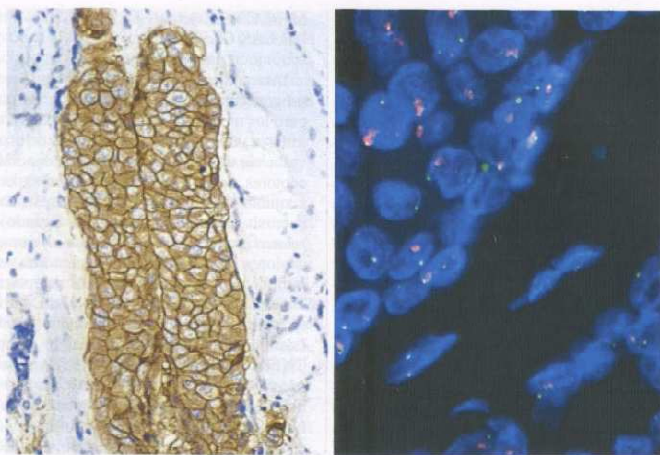


Fig. 9-16. Oncogén *HER-2/neu*. Sobreexpresión (IHQ) y amplificación (FISH).

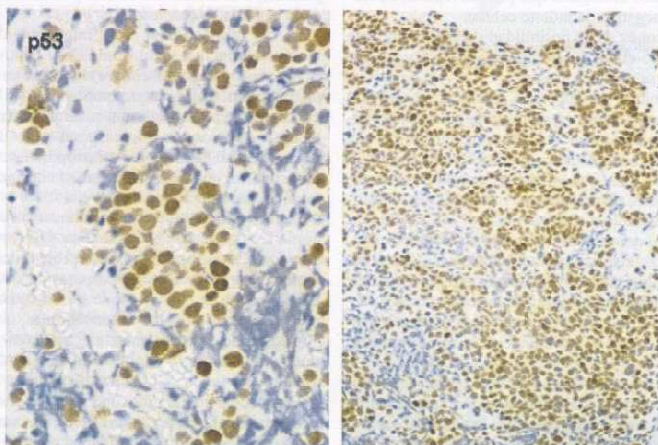


Fig. 9-17. Gen supresor p53. IHQ: positividad nuclear en carcinoma urotelial.

## Apoptosis

Hernán García Rivello

### ASPECTOS GENERALES

La muerte por apoptosis fue descubierta y redescubierta varias veces por varios citólogos y biólogos hasta que recibió esta denominación de Kerr, Currie y Willie en

1972.<sup>1</sup> Esta forma de muerte celular programada puede observarse en numerosas situaciones, fisiológicas y patológicas, y en diferentes tejidos y tipos celulares. En el campo de la estomatología, numerosos estudios han demostrado el papel de esta forma de muerte celular en di-

ferentes procesos biológicos y patologías, como el desarrollo dentario,<sup>2</sup> la carcinogénesis de los carcinomas pavimentosos de la boca<sup>3</sup> o de los ameloblastomas,<sup>4</sup> entre otros.

La muerte apoptótica puede diferenciarse de las formas de muerte celular que ocurren en respuesta a toxinas, noxas físicas e isquemia, denominada "muerte accidental", oncosis o necrosis. En contraste con la muerte apoptótica, la muerte accidental no requiere mecanismos de "suicidio celular" y no es dependiente de procesos que consumen energía. En la muerte accidental, los eventos predominantes son la isquemia, la depleción del ATP (adenosintrifosfato) intracelular, el edema celular y la alteración de membranas celulares (intracelulares y extracelulares) que permiten la liberación del contenido citoplasmático al medio extracelular.<sup>5</sup>

La morfología de la apoptosis es diferente de la oncosis/necrosis y sus principales características son la fragmentación nuclear, la fragmentación celular, el "burbujeo" o *blebbing*, que genera fragmentos celulares que son fagocitados por las células vecinas para ser destruidos por actividad lisosómica.<sup>1</sup>

La importancia del reconocimiento de esta forma de muerte celular fue la caracterización molecular de los genes y los procesos biológicos que pueden regular, en forma positiva o negativa, la muerte celular.

Las derivaciones de la posibilidad de manipular este proceso es obvio en las patologías oncológicas y autoinmunitarias, entre muchas otras.

La muerte celular por apoptosis involucra un conjunto de moléculas activadoras, efectores y reguladores negativos, que se ensamblan en cascadas regulatorias de una complejidad creciente. Estas cascadas pueden ser gatilladas por distintas vías, que pueden esquematizarse en: 1) vías de receptores de membrana y compuestos citolíticos, 2) vía mitocondrial y 3) vía nuclear.<sup>6</sup>

Estas señales convergen finalmente en vías de activación de caspasas (cisteína aspartato proteasas), que generan las alteraciones morfológicas clásicas ya descritas. Las caspasas son proteasas intracelulares que clivan proteínas sustrato en sus residuos aspartato y de manera característica presentan un residuo de cisteína en su centro catalítico.

Todas las caspasas están compuestas por un prodominio y una región enzimáticamente activa. Existe una gran heterogeneidad en la estructura de los prodominios. En el proceso de activación, la procaspasa es clivada en una gran subunidad y una subunidad pequeña, que se reasocian para formar complejos activos. La activación (clivaje) puede ocurrir por autoactivación o clivaje por otra caspasa.<sup>7</sup>

Las proteínas blanco de las caspasas son numerosas e incluyen proteínas nucleares, proteínas que participan en cascadas de transducción de señales y proteínas del citoesqueleto.

El efecto final de la activación de las caspasas es el clivaje proteolítico de proteínas clave para la supervivencia celular y del DNA nuclear en las regiones internucleosómicas, que genera el característico aspecto de fragmentación de la cromatina, reconocible al microscopio electrónico

## MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LAS CASPASAS

Una vez que las caspasas efectoras son activadas, la progresión hacia la muerte celular no puede impedirse, pero los mecanismos que gatillan esta forma pueden controlarse desde diferentes organelas celulares.

La **vía de membrana**, también denominada vía de receptores de muerte (*death receptor*), comprende a un conjunto de proteínas extracelulares (TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), FasL (Fas ligando), TRAIL (TNF-related apoptosis, inducing ligand) que se unen a sus receptores específicos. Estos receptores pertenecen a una familia amplia de moléculas, los receptores TNF, y se caracterizan por poseer un dominio intracitoplasmático (dominio de muerte) de alrededor de 80 aminoácidos. Los miembros de esta familia de receptores son Fas, TNFR1 (TNF receptor 1), DR3 (death receptor 3), DR4 (death receptor 4) y DR5 (death receptor 5). Fas es el receptor de muerte prototípico y media la muerte celular luego de la unión de su ligando FasL. La activación de este receptor requiere el reclutamiento de proteínas intermediarias adaptadoras (TRADD [TNF receptor associated death protein] y FADD [Fas associated death domain protein]) a la membrana celular y la activación posterior de la cascada de caspasas.<sup>8</sup>

La **vía mitocondrial** es de importancia extrema y la molécula principal involucrada en el control de esta vía es la forma madura del **citocromo c**, que se localiza en el espacio mitocondrial intermembranoso. La liberación del citocromo c en el citoplasma es un paso crucial en la activación de la cascada de caspasas y no depende de la permeabilidad de los poros mitocondriales. Otra proteína mitocondrial involucrada en esta vía es **apaf-1** (apoptosis protease activating factor).

Un mecanismo alternativo de muerte celular iniciada desde la mitocondria es la proteína **AIF** (apoptosis inducing factor), que posee actividad proteolítica, y puede ser inhibida por inhibidores de caspasas de amplio espectro. La liberación de AIF depende de un cambio en la permeabilidad de los poros mitocondriales, que genera una alteración de los gradientes eléctricos en la membrana mitocondrial interna y facilita el escape de AIF hacia el citosol.<sup>9</sup>

En relación con la mitocondria, debe destacarse el papel de la familia de **proteínas bcl-2**, un conjunto de proteínas reguladoras que controlan el proceso de activación de las caspasas y se localizan en la membrana mitocondrial externa, la membrana nuclear y el retículo endoplasmático.

Esta familia de proteínas tiene funciones contrapuestas de acuerdo con el miembro de la familia que se analice y esto depende directamente de su estructura molecular, dada por cuatro dominios conservados llamados BH1 (*bcl-2 homology 1*), BH2, BH3 y BH4.

Bcl-2 y bcl-x tienen funciones antiapoptóticas y contienen en su estructura los dominios BH1, BH2 y BH4, además de dominios transmembrana.<sup>9</sup>

Los mecanismos de la acción antiapoptótica son básicamente cuatro: a) efecto antioxidante, b) inhibición de la liberación de proteínas mitocondriales proapoptóticas



(p. ej., citocromo c.), c) secuestro y/o modulación de proteínas proapoptóticas (apaf-1) y d) inhibición directa del efecto citotóxico de proteínas reguladoras proapoptóticas como bax. Por este motivo, bcl-2 se ha caracterizado como el "guardián" de la iniciación de la vía mitocondrial de activación de las caspasas.

Los miembros proapoptóticos de la familia presentan un dominio BH3 e impiden la acción de los reguladores antiapoptóticos (p. ej., bcl-2).<sup>9</sup>

La **vía nuclear** tiene como principal representante a la **proteína p53**, también conocida como salvaguarda del genoma. Esta proteína se clasifica dentro de las proteínas "supresoras de tumores" y posee actividad de regulador transcripcional de varios genes.

La expresión coordinada de ciertos genes (MDM2 [*multiple double minute*], Fas, bax) y la represión de otros (desacetilasas de histona, MAP4) regulan la muerte apoptótica. Estos efectos proapoptóticos de p53 se producen en respuesta al daño del DNA por diferentes noxas (rayos ultravioletas, radiaciones gamma o agentes quimioterapéuticos) y la eliminación de la célula afectada impide la transmisión del defecto genómico a su progenie.<sup>10</sup>

## MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA MUERTE APOPTÓTICA

La detección de apoptosis en muestras biológicas, y en particular en patología humana, es un desafío técnico debido a la naturaleza dinámica del proceso. La muerte apoptótica y la eliminación de los restos celulares (cuerpos apoptóticos) se completa en alrededor de 120 minutos y por ello puede pasar inadvertida.

Las técnicas morfológicas más empleadas, como la microscopía óptica y la electrónica, contribuyeron al reconocimiento de esa forma de muerte y a su caracterización. Sin embargo, ciertos fenómenos, como la formación de vacuolas autofágicas, pueden confundirse y generar errores de interpretación (fig. 9-18).

El desarrollo de tecnologías de microscopía confocal láser ha sido de gran importancia en la caracterización de las alteraciones cromatínicas de la apoptosis basadas en colorantes con afinidad por el DNA, como el yoduro de propidio (IP).

La caracterización de la apoptosis por técnicas complementarias in situ, aplicable en tejidos en fresco y en material incluido en parafina, permitió una gran expansión de los conocimientos sobre la muerte apoptótica y posibilitó el estudio de numerosas enfermedades con la técnica TUNEL.<sup>11</sup> Estas siglas (*Tdt mediated dUTP biotin Nick End Labeling*) denominan una metodología basada en la capacidad de una enzima (Tdt) de reconocer los fragmentos internucleosomales en que es clivado el DNA (en 3'-OH) y de marcarlos con un nucleótido (dUTP) marcado con biotina, que permite su posterior visualización al microscopio óptico mediante una amplificación de la señal con un sistema de avidina y peroxidasa. A pesar de su amplia difusión en numerosos laboratorios de investigación básica y aplicada, esta técnica recibió numerosas críticas y si bien no se ha descartado, los

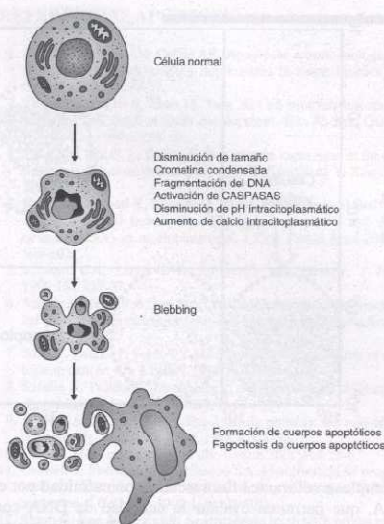


Fig. 9-18. Esquema simplificado de las etapas morfológicas reconocibles de la muerte apoptótica.

hallazgos de TUNEL siempre deben confirmarse con otras técnicas complementarias.<sup>12</sup>

Otra técnica que puede emplearse es la **electroforesis del DNA** de las células apoptóticas. La base teórica es similar a la de la técnica TUNEL: la fragmentación internucleosomal del DNA originará rupturas del DNA en fragmentos múltiples de 180-200 pares de bases, que podrán observarse en una corrida electroforética en gel de agarosa al 1,5% como un patrón en escalera (*DNA ladder*).<sup>7</sup>

Las limitaciones de esta técnica son: a) el requerimiento de una gran población celular que permita evidenciar el patrón descrito, y b) la ausencia de un control morfológico, por lo que el investigador ignora cuál es el tipo celular que sufre la muerte apoptótica. Es por esta razón que deben realizarse varias técnicas complementarias, en paralelo, para demostrar la muerte apoptótica.

Las técnicas hasta aquí descritas solo permiten evidenciar la etapa final de la muerte apoptótica. La degradación del DNA corresponde a un evento muy tardío de la apoptosis por acción de las caspasas activadas, con degradación de todas las organelas celulares, incluidas la membrana nuclear y la cromatina.

Otras técnicas permiten evidenciar las alteraciones iniciales de la apoptosis, como la citometría de flujo o técnicas de citoquímica basadas en fluorescencia directa.

La **citometría de flujo** permite analizar grandes cantidades de células en lapsos muy cortos, pero solo se puede realizar con células viables (en fresco) en suspensión.



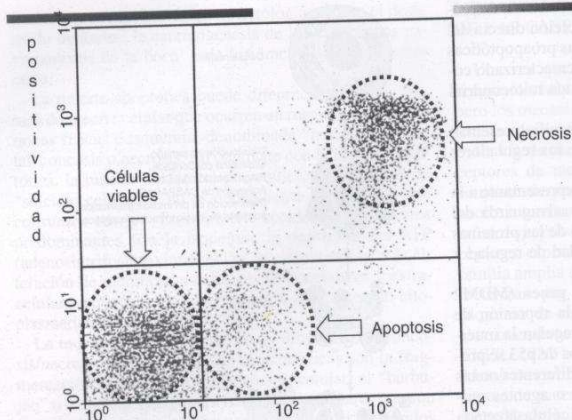


Fig. 9-19. La citometría de flujo permite evaluar apoptosis mediante el uso de dos marcadores (IP, yoduro de propidio, y anexina V) en una muestra de células en suspensión y en fresco. Cada uno de los puntos del gráfico representa una célula. Las células necróticas se marcan con IP y anexina V, las células apoptóticas con anexina V y las células viables normales son doblemente negativas. (Modificado de Afford S, Randhawa S. Apoptosis. J Clin Pathol Mol Pathol 2000;53:55-63.)

Se emplean colorantes fluorescentes con afinidad por el DNA, que permiten evaluar la cantidad de DNA con respecto a un control diploide normal. También se pueden evaluar el tamaño celular y los cambios en la permeabilidad de la membrana celular que posibilitan la entrada y la salida de marcadores, como la anexina V (fig. 9-19).

Esta combinación de datos permite la caracterización en una población celular dada de las células en proceso de apoptosis, las células necróticas y de las células normales.<sup>13</sup>

Por último, la evaluación de marcadores de apoptosis temprana, como la activación de caspasas por **inmuno-fluorescencia** (CaspaTag®, MitoTag®), también es importante para detectar el inicio de esta forma de muerte celular.

## APÉNDICE: DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA TUNEL

Esta técnica se puede emplear en tejido fresco o incluido en parafina. A continuación se describe el protocolo técnico para realización de TUNEL con Apoptag® (Intergen) en muestras incluidas en parafina y reveladas con diaminobencidina.

Se debe realizar una fijación inmediata de los tejidos con formaldehído tamponado con fosfato dibásico y monobásico.

Se realizan cortes histológicos de 5 micrones de espesor en portaobjetos silanizados o con carga electrostática positiva.

Se recomienda emplear un tejido como control positivo. Uno de los más empleados es la mucosa de intestino delgado, que presenta apoptosis en los enterocitos de las puntas de las vellosidades. Otro tejido control es la mama lactante en el momento de retirar el estímulo para la lactogénesis.

Los cortes son desparafinados con técnicas de rutina (xileno y alcoholes decrecientes) hasta hidratarlos en PBS (buffer fosfato salino).

Puede emplearse un método de recuperación antigénica mediante el tratamiento con calor en un horno de microondas, a potencia mediana/alta (700 w), durante 5 minutos, con una pausa intermedia de 2 minutos (secuencia: 2,5 minutos de calor, 2 minutos de pausa y repetición de 2,5 minutos de calor).

A continuación, los cortes histológicos se someten a digestión enzimática con una proteasa, para facilitar el acceso de los nucleótidos marcados al núcleo celular y permitir que la enzima Tdt los una a las hebras de DNA fragmentadas con extremos 3'-OH libres. La concentración adecuada de la enzima debe evaluarse en cada laboratorio. En nuestra experiencia, la proteinasa K (Gibco BRL, Gaithersburg, Estados Unidos) empleada en una concentración de 5 µg/mL durante 15 minutos (a temperatura ambiente) da resultados satisfactorios.

Luego del tratamiento con la proteasa se realiza el bloqueo de la actividad de peroxidasa endógena con una incubación con agua oxigenada en PBS (15%) durante 15 minutos.

Se aplica el baño de equilibración (15 minutos), paso previo a la incubación con la enzima Tdt y los nucleótidos marcados (desoxiuridina trifosfato marcada con digoxigenina) en una cámara húmeda, durante 45-50 minutos, a 37°C.

La reacción se detiene con un tampón específico (*Stop wash buffer Intergen*).

A continuación se agrega el conjugado de antidigoxigenina más peroxidasa y se incuba durante 20 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente.

El revelado se realiza con diaminobencidina y agua oxigenada (3%).

La señal positiva de color amarillado debe localizarse en los núcleos celulares; se puede realizar contraincubación con hematoxilina diluida, para no ocultar las señales positivas.

## BIBL

Allred  
tive t  
Patho  
Boen  
ción.  
Bos M  
a tyr  
activ  
depe  
Chu P  
plasi  
2002  
Deme  
meta  
imat  
DeYow  
carc  
Diag  
Fletch  
En:  
New  
Kapt  
Path  
Lau S  
revi  
McGr  
sing  
noci  
200  
Sobin  
nati  
Wang  
sior  
App  
Wick  
turm



# BIBLIOGRAFÍA INMUNOHISTOQUÍMICA

- Alfred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-168.
- Boenisch T, M.S. Manual Métodos inmunohistoquímicos de coloración. 3ª ed. DAKO Corporation. California, 2002.
- Bos M, Mendelsohn J, Kim YM, Albanell J, Fry DW, et al. PD153035, a tyrosine kinase inhibitor, prevents epidermal growth factor receptor activation and inhibits growth of cancer cells in a receptor number-dependent manner. *Clin Cancer Res* 1997;3:2099-106.
- Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 309 cases. *Mod Pathol* 2002;15:6-10.
- Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (ST1571). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5): S52-59.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: An algorithmic Approach. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:184-193.
- Fletcher JA. Cytogenetics and molecular biology of soft tissue tumors. En: Weiss SW, Brooks JSJ, editors. *Soft tissue tumours*. Chapter 2. New York: Williams and Wilkins; 1996.
- Kaplan S, Tan LK, Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:139-152.
- Lau SK, Ludwinger DJ, Eisen RN. Thyroid Transcription Factor-1: A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:97-102.
- McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma. The use of the monoclonal antibody "Renal Cell Carcinoma Marker". *Am J Surg Pathol* 2001;25:1485-92.
- Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer. 6ª ed. USA-Canada: Wiley-Liss; 2002.
- Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 1995;3:99-107.
- Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:194-203.

# REFERENCIAS APOPTOSIS

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
2. Zhao S, Jin Y, Li S, Zhao M, Yang X. Cell proliferation and programmed cell death in tooth development. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1999;17:99-101.
3. Zeng X, Chen Q, Li B, Tan N. Bax protein expression in the carcinogenesis of human oral mucosa. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000;18:88-90.
4. Hiroyuki K, Kenji K, Kiyoshi O. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single-stranded DNA) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2001;30: 596-602.
5. Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999;187:127-37.
6. Van Cuchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat Histol Embriol* 2002;31:214-23.
7. Soini Y, Paakko P, Lehto PV. Histopathological evaluation of apoptosis in cancer. *Am J Pathol* 1998;153:1041-53.
8. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000;45:528-537.
9. Kelekar A, Thompson CB. Bcl-2 family proteins: the role of Bcl-4 in apoptosis. *Trends Cell Biol* 1998;8:324-30.
10. Lane D. How cells choose to die. *Nature* 2001;414:25-6.
11. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501.
12. Sloop G, Roa JC, Delgado A. Histologic sectioning produces TUNEL reactivity. A potential cause of false positive staining. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:520-32.
13. Van Heerde W, Robert-Offerman S, Dumont E, Hofstra L, Dorevans P, Smits JFM, Daemen M, Reutelingsperger CPM. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on annexin V. *Cardiovasc Res* 2000;45:549-59.

permite de dos y ane- en sus puntos as células. V. y las emente. Rand- Pathol

## DISCUSIÓN

Como se planteó al principio de esta revisión, el objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica que respalda el uso de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los tumores y la evaluación de la respuesta al tratamiento. En esta revisión se han analizado los estudios que han demostrado la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los tumores y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los estudios que han demostrado la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los tumores y la evaluación de la respuesta al tratamiento son los siguientes:

En la revisión se han analizado los estudios que han demostrado la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los tumores y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los estudios que han demostrado la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de los tumores y la evaluación de la respuesta al tratamiento son los siguientes:

## CONCLUSIONES

1. La inmunohistoquímica es una técnica que permite detectar la presencia de proteínas específicas en las células.
2. La inmunohistoquímica se utiliza en el diagnóstico de los tumores y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.
3. La inmunohistoquímica es una técnica que permite detectar la presencia de proteínas específicas en las células.
4. La inmunohistoquímica se utiliza en el diagnóstico de los tumores y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
2. Zhao S, Jin Y, Li S, Zhao M, Yang X. Cell proliferation and programmed cell death in tooth development. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1999;17:99-101.
3. Zeng X, Chen Q, Li B, Tan N. Bax protein expression in the carcinogenesis of human oral mucosa. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000;18:88-90.
4. Hiroyuki K, Kenji K, Kiyoshi O. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single-stranded DNA) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2001;30: 596-602.
5. Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999;187:127-37.
6. Van Cuchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat Histol Embriol* 2002;31:214-23.
7. Soini Y, Paakko P, Lehto PV. Histopathological evaluation of apoptosis in cancer. *Am J Pathol* 1998;153:1041-53.
8. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000;45:528-537.
9. Kelekar A, Thompson CB. Bcl-2 family proteins: the role of Bcl-4 in apoptosis. *Trends Cell Biol* 1998;8:324-30.
10. Lane D. How cells choose to die. *Nature* 2001;414:25-6.
11. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501.
12. Sloop G, Roa JC, Delgado A. Histologic sectioning produces TUNEL reactivity. A potential cause of false positive staining. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:520-32.
13. Van Heerde W, Robert-Offerman S, Dumont E, Hofstra L, Dorevans P, Smits JFM, Daemen M, Reutelingsperger CPM. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on annexin V. *Cardiovasc Res* 2000;45:549-59.

## Semiología del cuello

Jorge Daboul Maquieira

## INTRODUCCIÓN

La detección temprana de muchas afecciones, así como la eficacia terapéutica y funcional-estética, convierte a los odontólogos entrenados en estas variables en agentes primarios de salud. El acceso directo a fascies, tics, asimetrías, cambios de tamaño, forma y color enmarca la preobservación de su terreno de incumbencia: la boca. Desde este lugar invitamos a los colegas a hacer uso de tales cualidades.

Se hará referencia en particular a la base de la cabeza y el cuello (con enumeración por prevalencia de las enfermedades por su topografía y causas: infecciosas, blastomatosas, inmunoalérgicas y metabólicas), para exponer por último un cuadro visto desde el sistema linfático, cuya notable presencia en la zona lo convierte en intérprete y/o testigo de dichas manifestaciones.

## DESARROLLO

Ante la observación previa o complementaria de la semiología del cuello es importante recordar sus tres principios básicos: inspección, palpación y auscultación, enmarcados en el conocimiento de las frecuencias y las referencias anatómicas, más que en el desglose de las patologías específicas. Otro elemento que auxilia en dicha tarea es la observación dinámica de la rotación, la inclinación, la flexión, la limitación y el dolor al solicitar el movimiento cervical, pues pueden hacerse evidentes manifestaciones reumatoideas, osteoartíticas o meningíticas. Las lesiones eritematoescamosas pericervicales en la piel pueden orientarnos hacia la pelagra (collar de Casal), así como cicatrices irregulares de larga data inducen a sospechar viejas fistulizaciones adenotuberculosas.

El conducto tirogloso, a través de sus restos embrionarios, podrá incluirse en este grupo o en las percepciones nodulares. Del mismo modo, nuestra vista y nuestro tacto auxiliarán en la ubicación de manifestaciones tirocélulas (tumorações del tiroides).

En definitiva, privilegiamos la cosmovisión regional sobre los desarrollos particulares, para lo cual nos orientamos en la parte clínica con el criterio de Lucio y Car-

los Sanguinetti y en el diagnóstico por imágenes, con el de Ovejero y Ceriani.

Para una mejor secuencia semiotécnica, lo ordenaremos de la siguiente manera:

## 1. Semiología aplicada

## A. Región del cuello superior

- a) Glándulas salivales
- b) Zona submentoniana

## B. Región del cuello medio

- a) Zona traqueal
- b) Zona tiroidea
- c) Zona de esternocleidomastoideos

## C. Región del cuello inferior o supraclavicular

## D. Región occipital

## 2. Métodos de diagnóstico

## A. Por imágenes: radiografía, ecografía, linfografía y linfocentellografía

- B. Punción o biopsia
- C. Exámenes complementarios

## 3. Sistema linfático

## A. Semiotécnica

## B. Cuadro sobre causas de adenopatías

## 1. Semiología aplicada

## A. Región del cuello superior

## a. Glándulas salivales

En general podemos decir que el aumento de tamaño de las glándulas salivales puede deberse a diferentes causas: infiltraciones linfocíticas benignas e inespecíficas, infecciones como la parotiditis epidémica y la fiebre urliana, metabólicas como la diabetes, neoplásicas benignas como el adenoma pleomorfo y neoplásicas malignas como el adenocarcinoma, los linfomas y las leucemias. Las hiperplasias linfoepiteliales benignas pueden ser unilaterales o bilaterales, con dolor o secreción o sin ellos y de evolución crónica o aguda (figs. 10-1 a 10-6).

*Glándula parótida:* las etiologías etílica y diabética pueden ser la causa del aumento crónico bilateral de la



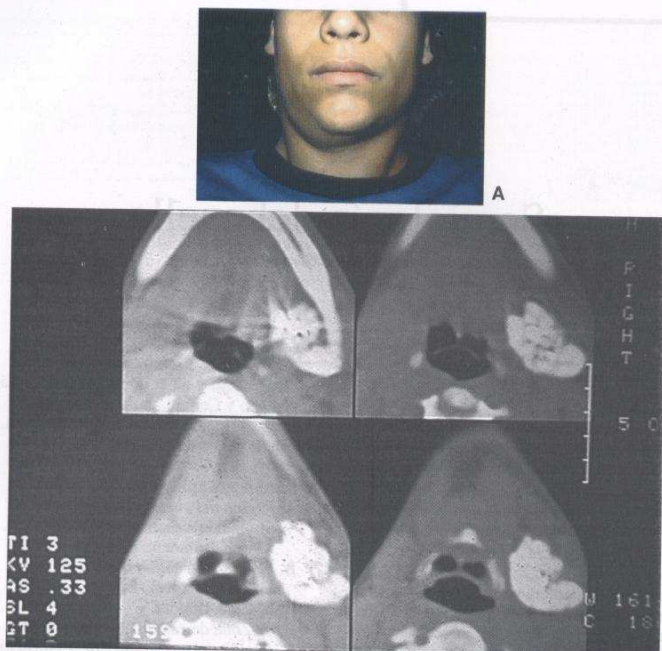


Fig. 10-1. A. Nódulo submaxilar. B. TC con contraste que muestra diferentes cortes de la lesión.

parótida, al igual que en el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis o la fiebre uveoparotídea, el síndrome de Mikulicz (juntamente con las glándulas lagrimales) y en las proliferaciones linfocitomas. La infiltración crónica unilateral suele ser inespecífica, mientras que, aunque poco comunes, las específicas responden a cuadros de tuberculosis, sífilis y micosis. La persistencia unilateral puede relacionarse con neoplasias, de las cuales el tumor

mixto es la expresión benigna más frecuente. La intermitencia orienta hacia las litiasis y las fibrosis (como la fibrosis quística, de origen genético, y también compromiso pancreático).

**Glándula submaxilar:** de fácil confusión con una adenopatía, su consistencia bilobulada, el resalte por debajo del gonion (ángulo mandibular) y la palpación endoexobucal colaboran en el diagnóstico diferencial. Si bien comparte con la parótida los cuadros que en ella se hacen

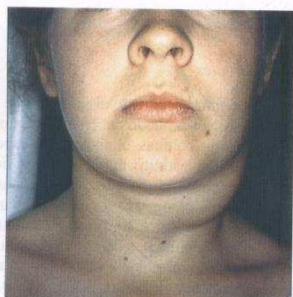


Fig. 10-2. Tumoración lateral correspondiente a un quiste amigdalino.

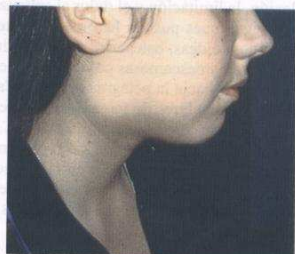


Fig. 10-3. Nódulo en la zona parotídea correspondiente a un quiste amigdalino.

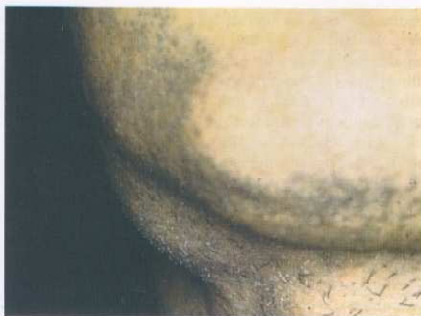


Fig. 10-4. Nódulo submaxilar correspondiente a un adenoma pleomorfo.

emergentes, las frecuencias varían. De hecho, aunque extraños, pueden observarse infecciones piógenas, tumor mixto, progresiones esclerosantes crónicas y carcinomas. El cuadro más frecuente es la litiasis del conducto de Warton. En un contexto más general, el aumento o la disminución de saliva (sialorrea o xerostomía) plantean un espectro causal amplísimo, que va desde la acción secundaria a medicaciones, a estados emocionales, pasando por cuadros neurológicos (parálisis facial, parálisis pseudobulbar, enfermedad de Parkinson), metabólicos e infecciosos (megaesófago en la enfermedad de Chagas-Mazza).

#### b) Zona submentoniana

Las adenopatías causadas por procesos dentarios y las submaxilitis salivales son las que se manifiestan con mayor regularidad.

Creemos importante recordar que, ante la sístole cardíaca, la resistencia a bajar de la laringe, perceptible al tacto, puede ser indicativa de un aneurisma aórtico (signo de Oliver).

### B. Región del cuello medio

El conjunto hioides, laringe, tráquea, tiroides, enmarcados por los músculos esternocleidomastoideos, partiendo de la articulación esternoclavicular, forma una V (Sanguinetti) que contiene y referencia la zona mencionada.

#### a) Zona traqueal

En esta zona es necesario recurrir a las fascias primarias: si el paciente es obeso, es dable esperar una fosa supraesternal desdibujada (habitualmente deprimida), lo cual lleva al diagnóstico diferencial con tumores retroesternales, aneurismas arteriales y el bocio; este último es la causa más frecuente.

En la desviación traqueal de la línea media, si no median disfagias de origen diverso o traumas, debemos inclinarnos a pensar en cuadros torácicos relativos a los

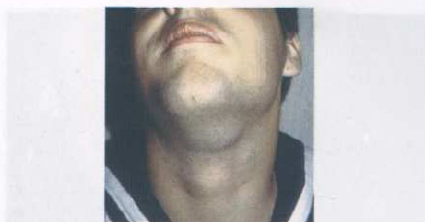


Fig. 10-5. Nódulo cervical superior correspondiente a un quiste lateral del cuello.

pulmones, como neumotórax, extensión imperfecta (atelectasia), etc.

#### b) Zona tiroidea

Esta zona está regida por las formaciones nodulares. Si bien la glándula tiroides no es palpable superficialmente, en mujeres en edad fértil podemos encontrar pequeñas formaciones (bocio coloideo) controlables a partir de su evolución.

El bocio (del latín: *bocio*, tumor del tiroides) presenta una amplia gama de posibilidades que van desde formaciones nodulares únicas o múltiples, de consistencias di-



A



B

Fig. 10-6. A. Fístula y cicatriz correspondiente a un quiste amigdalino. B. La forma escrofulodérmica es similar a las lesiones por TBC.



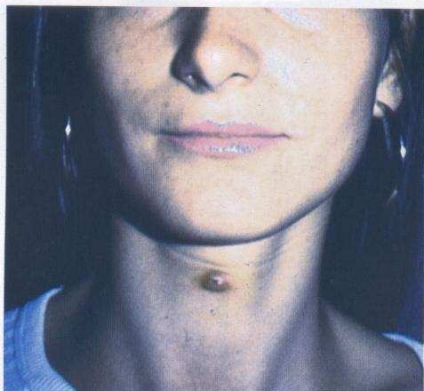


Fig. 10-7. Nódulo fistulizado correspondiente a un quiste tirogloso.

ferentes, a suponer incluso celes (quistes) calcificados o malignizaciones de las lesiones mencionadas.

#### c) Zona esternocleidomastoidea

Estos músculos (bilaterales) que dan el espesor al cuello, enmarcan y son depositarios de cuadros tensionales y, aunque de baja prevalencia, de cuadros tumorales compatibles con los rabdos (tumores musculares), benignos o miomas y malignos o miosarcomas.

Su grado de separación con la tráquea será la emergencia de procesos pulmonares y el desplazamiento del borde interno de uno de ellos sugiere la presencia de un adenoma tiroideo.

Una rara patología congénita es la aparición de fistulas basales originadas en un defecto de unión en el segundo arco braquial, que se evidencia a partir de la salida observable en la piel del sector. En la región puede observarse también la expresión clínica de los quistes braquiales.

#### Anomalías por prevalencia

**Adenopatías:** su importancia regional es tal que amerita una mención aparte; no obstante, daremos algunas

pautas básicas. La adenitis más frecuente en el cuello es la secundaria a las anginas convencionales; sus principales testigos son los ganglios gonianos (angulomandibulares). La mayoría de las adenitis son unilaterales, salvo en la rubéola, la tuberculosis, la toxoplasmosis, la mononucleosis infecciosa, la enfermedad de Hodgkin, las leucemias, los linfomas, las hepatitis virales, el SIDA, el lupus eritematoso sistémico, etc., y dolorosas según sean agudas o crónicas. Si las adenopatías son occipitales, pensamos en rubéola o secundarismo sífilítico en etapas tempranas. Recordemos que entre los diagnósticos diferenciales con otras tumoraciones debemos incluir quistes congénitos, angiomas, lipomatosos y glómicos, así como aneurismas y malformaciones vasculares.

**Fistulas:** además de los procesos odontológicos ya mencionados y otros endobuccales (actinomicosis y osteomielitis supuradas), en general de ubicación lateral, si se encuentran sobre la línea media, pensamos en la emergencia fistulosa testigo de restos del conducto tirogloso (fig. 10-7).

**Quistes congénitos y mesoectodérmicos:** las entidades relevantes en este grupo son tres, todas dependientes del ya mencionado factor congénito: el quiste braquial, el quiste tirogloso (primario o secundario a la posible pero no constante fistula y en tercer término el linfangioma quístico, por lo general de ubicación supraclavicular. Cabe destacar la poca habitual localización del quiste hídrico, aunque es menester mencionarlo circunscripto a pautas demográficas (figs. 10-8 y 10-9).

**Tumores primitivos:** la primera diferenciación debemos establecerla con los tumores metastásicos de repercusión ganglionar, ya sean éstos sólidos originalmente (p. ej., de pulmón) o líquidos, como las leucemias y los linfomas.

En segundo lugar, las tumoraciones dermoepidérmicas (sebáceas y lipomatosas) son las palpables en los planos más superficiales.

En tercer lugar, las patologías relacionadas con el tiroide ocupan el lugar más relevante.

Dentro de las manifestaciones de bajo rango del tejido nervioso, caben mencionar las neurofibromatosis, por ejemplo, la enfermedad de von Recklinghausen y dentro de las proliferaciones carcinomatosas, la más común es el carcinoma braquial en la zona superoexterna del músculo esternocleidomastoideo.

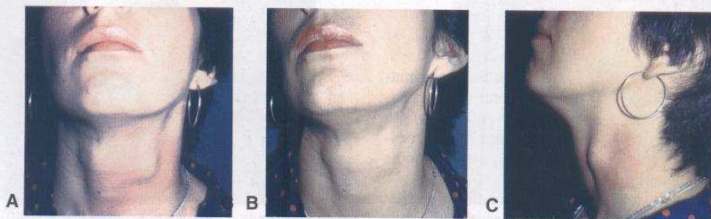


Fig. 10-8. A-C. Quiste braquial.



Fig. 10-9. A y B. Nódulo cervical superior correspondiente a un quiste tirogloso.

### C. Región del cuello inferior o supraclavicular

Como ya se mencionó, la presencia de tejido adiposo o su ausencia le otorgan características particulares a la región, pero al percibir elevación o depresión del pericervis inferior debe relacionarse con edemas de origen mediastínico, infarto ganglionar o sintomatología parapleural, respectivamente.

### D. Región occipital

Consideremos por último la región occipital dentro del plano topográfico y las enfermedades que en tipo y frecuencia encontramos en el cuello. La edad, el origen (vascular, infeccioso o posicional) y los planos de profundidad pautan las características regionales.

En el recién nacido, el trauma obstétrico en ocasiones causa fibroproliferaciones esternocleidomastoideas. En los niños, las tumoraciones relacionadas con las meninges de origen vertebral se expresan como lesiones que remiten al tacto.

En los ancianos, cuadros de base como la artrosis acentúan la cifosis vertebral.

Desde el punto de vista tensional, los tortícolis suelen mencionarse como una contractura focalizada en el esternocleidomastoideo y el trapecio y pueden haber otras etiologías concurrentes como artritis reumatoidea o fibrosis de distinta índole.

## 2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

De sencillo a más complejo, la metodología de diagnóstico se basa en los estudios por imágenes, la punción o la biopsia y en los exámenes complementarios.

### A. Por imágenes

- **Radiografía:** las radiografías de cuello, de frente y de perfil, muestran básicamente la columna cervical y permiten observar abscesos, estenosis traqueal y calcinosis secundarias a cuadros crónicos de tuberculosis, endotiroideos y trasvasales.

- **Ecografía:** la posibilidad de registrar a través de ecos de mayor o menor intensidad, colabora en la determinación de las densidades. En términos prácticos: a mayor registro, compatibilidad con quistes y aneurismas; a menor registro, probable detección de adenopatías (con un mínimo diametral de 20 mm).

- **Linfografía:** existen dos variables técnicas, una directa donde la sustancia de contraste se aplica a los vasos linfáticos y otra indirecta por infiltración local de la zona en estudio (incluso la lengua). En esta segunda instancia, los vasos linfáticos recogen la sustancia inyectada en los intersticios. Pueden observarse con notable nitidez tanto secreciones (líquidos quilosos) en diferentes órganos como el estado de integridad en sus estructuras; pueden registrarse bordes nítidos y cuerpos homogéneos (ganglios normales), así como irregulares, espacios lacustres y apolillados (linfomas). Por ser un estudio caro e invasivo, su uso se fue circunscribiendo a los exámenes menos traumáticos; no obstante, comparados con la ecografía, la tomografía axial y la resonancia magnética, su definición la hace más confiable como auxiliar diagnóstico.

- **Linfocentellografía:** es el método de elección, pues se basa en la capacidad macrofágica y de inclusión del sistema reticuloendotelial, que garantiza que las moléculas coloidales fijadas den un aspecto cercano a la realidad en aquello que se estudia. En los melanomas en progresión vertical, de rápida infiltración regional y metástasis es invaluable para establecer los límites de su nucleación.

### B. Punción o biopsia

Al igual que en otras zonas del organismo, la punción o la biopsia de quistes, tumores y adenopatías cervicales serán un aporte fundamental desde una de las áreas más desarrolladas de la medicina, como es la histopatología, al proporcionar certeza en cuadros Hodgkin-no Hodgkin, en la presencia neoplásica de una posible metástasis ganglionar, en impregnaciones bacilares como la tuberculosis o en el hallazgo de células epiteloides con base granulomatosa en la glándula parótida que puede orientarnos hacia la sarcoidosis.



### C. Exámenes complementarios

La inespecificidad de la rutina constituida por hemograma, eritrosedimentación y proteinograma en muchas patologías lleva a que se recurra a las reacciones serológicas para la confirmación de la alteración en sus valores. Dentro de las presuntas infecciosas: se realizan: FTA-ABS para sífilis, Paul-Bunnell, hemaglutinación para toxoplasmosis, ELISA para HIV, posibilidad de hemocultivos y cultivos de exudado, etc. En las de compromiso inmunológico se solicitan: factor reumatoideo, anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, inmunofluorescencia directa e indirecta, etc.

En todos los casos prima la conjunción total sobre las parcialidades, lo cual se define como sumatoria de criterios para arribar a un diagnóstico definitivo más adecuado.

### 3. SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático comprende todo lo que genera, desarrolla, transporta, contiene e inhibe a los linfocitos y sus productos en la permanente tarea de defensa a la que son convocados. Los ganglios y los vasos linfáticos son los canales de drenaje y depósito, respectivamente, del sistema. También son dos las regiones y sus anillos ganglionares que nos competen:

En la base de la cabeza: ganglios submentonarios, submaxilares, angulomandibular, preauricular y retroauricular y suboccipital.

En el cuello: ganglios yugulares superficiales y profundos, cervicales posteriores y supraclaviculares.

#### A. Semiotécnica

Semiotécnicamente, la existencia de ganglios palpables determina su localización, número, tamaño, consistencia, fluctuación y sensibilidad relacionados con los planos superficiales y profundos. Los cambios en la temperatura y los niveles de adherencia entre sí también orientan al observador.

Cada una de estas características no es indicativa por sí misma, pero si se desglosan algunas de ellas en el contexto topográfico y etiológico, es posible aproximarse a un probable diagnóstico clínico.

El aumento unilateral de un ganglio induce a la búsqueda de un posible origen en las fauces, el tiroides, la boca, la laringe, etc., o de la existencia de una adenomegalia neoplásica en sí misma.

Las adenopatías generalizadas son compatibles con las infecciones ya nombradas, con cuadros inmuoalérgicos como la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad del suero o el lupus eritematoso sistémico, con procesos linfoproliferativos como las leucemias y los linfomas, eritrodermias secundarias a diferentes causas, etc.

El dolor es más esperable en las adenopatías infecciosas que en las linfomatosas; estas últimas son las más adheridas entre sí y las primeras con mayor temperatura local y piel enrojecida.

La fistulización se relaciona con las infecciones (tuberculosis, esporotricosis, sífilis, etc.). Cuando un proce-

so neoplásico supura, lo hace por la flora agregada en segunda instancia.

La consistencia dura se vincula con las neoplasias, la blanda con las infecciones agudas y la intermedia, con los cuadros linfoproliferativos.

Esperamos con este entrar, salir y reiterar conceptos que el lector arribe a un mejor criterio en la lectura semiológica del cuello y su consecuente rédito clínico.

### B. Causas de adenopatías

Es indiscutible la relevancia de la interpretación adecuada del estado de un ganglio, pero como emergentes en el contexto de la enfermedad que intentamos estudiar, es relativa. Como bien definiera Roberto Schroh al referirse al estudio histopatológico: "Lo que estamos observando es una foto de la película".

En la representación parabólica de la fisiopatología de una enfermedad, lo que vemos es ese momento de su evolución. Podremos reconstruir su historia anterior y pronosticar su futuro en base al conocimiento previo de las patologías concurrentes. A su vez, las complicaciones o las soluciones de cuadros agregados, los tratamientos quirúrgicos, radiantes o farmacológicos eficaces o inadecuados, el ordenamiento natural al que tiende el sistema de defensa o la prolongación de las interfaces por una interacción pueden desorientarnos si no se tienen en cuenta.

Por lo tanto, al referirnos a la causalidad de las adenopatías, lo haremos con un sentido más dinámico, agrupando por la etiología de base las enfermedades y no por la agudeza, la cronicidad, la especificidad o la inespecificidad de su presentación.

Una entidad tratada en otro capítulo de este texto requiere particular mención en relación con el cuello: el carcinoma espinocelular de la boca. Medido en términos estadísticos, representa el 90% de los crecimientos malignos endobuccales. Del total de éstos, el 50% aparece en la lengua, el 16% en el piso de la boca y el 34% restante se distribuye en otras zonas blandas (Bhaskar) (véase cap. 24).

El carcinoma del piso de la boca y el de la lengua producen metástasis tempranas, lo cual hace que el pronóstico sea altamente desfavorable, hasta tal punto que el 40% de los pacientes que inician tratamiento muestran metástasis ganglionares cervicales. Por último, el 75% de las metástasis ganglionares del cuello son del mismo lado del tumor, el 20% son bilaterales y solo el 3% afecta el lado opuesto.

\* El autor agradece el aporte iconográfico del Dr. Néstor Mauriño.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ahuja A, Ying M. Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 2000; 38(5):451-9.
- Ariyoshi Y, Shimahara M. Determining whether a parotid tumor is in the superficial or deep lobe using magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofacial Surgery* 1998; 56(1):23-6 discussion 26-7.
- Baldwin AJ, Foster ME. Tuberculous parotitis. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 2002; 40(5):444-5.

- Boulaich M, Oujilal A, Nazih N. Non-Hodgkin lymphoma of the infratemporal fossa: a case report. *Rev Stomatol Chirurgie Maxillo-faciale*. Dic 2003; 104(6):347-51.
- Chiesa F, Tradati N, Calabrese L. Sentinel node biopsy, lymphatic pattern and selective neck dissection in oral cancer. *Oral Dis* 2001; 7(5):317-8.
- de Bree R, Ross JC, Verel I. Radioimmunodiagnosis of lymph node metastases in head and neck cancer. *Oral Dis* 2003; 9(5):241-8.
- Epstein JB, Epstein JD, Le ND. Characteristics of oral and paranasal malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endod* 2001; 92(5):519-25.
- Gallesio C, De Gioianni PP, Fasciolo A. Tuberculous lesions of the cervico-facial area. A case load of 20 years. *Minerva Stomatol* 1997; 46(10):507-12.
- Giglio JA, Laskin DM. Establishing the differential diagnosis of neck lesions. *Quintessence Int* 2000; 31(9):637-41.
- Harada H, Omura K, Maeda A. A massive pleomorphic adenoma of the submandibular salivary gland accompanied by neurilemmomas of the neck misdiagnosed as a malignant tumor: report of case. *J Oral Maxillofacial Surgery* 2001; 59(8):931-5.
- Hayashi T, Ito J, Taira S. The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of tongue. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endod* 2003; 96(1): 112-7.
- Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 33(1):25-31.
- Libonatti E, Tchoulamjan A. Enfermedades infecciosas. Buenos Aires: Ed López; 1973.
- Marinho RO, Anderson GP. Cervical tuberculosis. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 1996; 34(1):128.
- Maxymiw WG, Goldstein M, Wood RE. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the maxillofacial region: analysis of 88 consecutive cases. *SADJ* 2001; 56(11):524-7.
- McGuff HS, Otto RA, Aufemorte TB. Clinical warning signs and symptoms of head and neck cancer. *Tex Dent J* 2000; 117(6):14-9.
- Mighell A, Carton A, Carey P. Tumorplasmias masking non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 1995; 33(6):388-90.
- Ogura I, Kurabayashi T, Amagasa T. Diagnostic accuracy of computed tomography for cervical metastases at different anatomical levels in carcinoma. *Dentomaxillofacial Radiology* 2001; 30(5):246-8.
- Ogura I, Kurabayashi T, Amagasa T. Mandibular bone invasion by gingival carcinoma on dental CT images as an indicator of cervical lymph node metastasis. *Dentomaxillofacial Radiology* 2002; 31(6):339-43.
- Okura M, Tamaki Y, Furukawa S. Bilateral multiple pulmonary metastases in a patient with double advanced cancer or the head and neck. *Int J Oral Maxillofacial Surgery* 2003; 32(4):430-2.
- Penfold CN, Revington PI. A review with tuberculosis of the head and neck. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 1996; 34(6):508-10.
- Philbert RF, Kim AK, Chung DP. Cervical tuberculosis (scrofula): a case report. *J Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 62(1):94-7.
- Rose, Louis F, Kaye D. Medicina interna en odontología. Buenos Aires: Ed Salvat; 1993.
- Sanguinetti L y col. Semiología, Semiología y Clínica Propedéutica. Buenos Aires: Ed López; 1991; 142-46.
- Scully C, Porter S. Orofacial disease: update for the dental clinical team: 11. Cervical lymphadenopathy. *Dental Update* 2000; 27(1):44-7.
- Shafer W, Hine, Levy. Patología bucal. Ed Interamericana 1979; 467-80.
- Sigg MB, Steinert H, Gratz K. Staging of head and neck tumors: [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofacial Surgery* 2003; 61(9):1022-9.
- Tasar F, Tumer C, Yuleg N. Cervicofacial actinomycosis. *J Mammara Univ Dent Fac* 1994; 2(1):389-91.
- Thoma Kurt, Gorfim, Goldman. Patología Oral. Ed Salvat; 1979; 487-525.
- Weiler Z, Nelly P, Baruchin AM. Diagnosis and treatment of cervical tuberculous lymphadenitis. *J Oral Maxillofacial Surgery* 2000; 58(5): 477-81.
- Yu Q, Wang P, Shi H. Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endod* 2003; 96(3):368-72.
- Zlotolow IM. Clinical manifestations of head and neck irradiation. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18(2 Spec No):51 6.



## El diagnóstico en los trastornos craneomandibulares

Daniel Paesani

Quien esté medianamente compenetrado con la profesión dental conoce de manera perfecta la gran cantidad de contradicciones y discrepancias filosóficas que existen en esta especialidad. Si tuviéramos que definir esto con un solo vocablo, no vacilaríamos en pronunciar la palabra "confusión".

En medio de tanta contradicción entre definiciones, etiologías y tratamientos, el diagnóstico no puede ser una excepción. Ésta es la razón por la cual se puede ofrecer un menú de "propuestas" con diferentes métodos para la detección de la enfermedad. Algunos antiguos y falaces, otros actuales y coherentes y otros de "avanzada y casi mágicos".

La causa responsable de tanta confusión es sin lugar a ninguna duda su propia historia, la historia de su teoría etiológica. Para comprender la metamorfosis que ha sufrido la disfunción del sistema estomatognático se hace imprescindible dedicarle una breve introducción a su historia etiológica.

### BREVE REVISIÓN HISTÓRICA DE LA ETIOLOGÍA

En 1934, el doctor J. B. Costen, quien atendía en su clínica otorrinolaringológica especializada a muchos pacientes con síntomas auditivos, como zumbidos y dolor en los oídos, disminución de la audición, mareos, sensación de taponamiento dentro de los oídos, etc., luego de estudiarlos en profundidad, habitualmente no les encontraba ningún tipo de patología auditiva. Intrigado por esta situación comenzó a buscar una posible causa que pudiera justificar el origen de los signos y los síntomas que se manifestaban en esos enfermos. Una variable que en ellos estaba presente con frecuencia era la falta de piezas dentarias posteriores. Esto lo indujo a pensar que, debido a la carencia de soporte dentario posterior, el cóndilo mandibular se dislocalizaba y producía la compresión de las estructuras anatómicas vecinas al conducto auditivo, como el nervio cuerda del tímpano, el nervio aurículo-temporal y la trompa de Eustaquio, cuya consecuencia eran todos estos extraños síntomas auditivos.

Costen, basado en las observaciones realizadas sobre

un grupo de solo 11 pacientes, publicó la teoría etiológica de mayor arraigo y aun con cierta vigencia en la actualidad, ya que todavía se utiliza en muchas escuelas de medicina y odontología donde se enseña como el "síndrome de Costen".

Luego de Costen, otros continuaron alimentando la teoría oclusal. En 1939, B. B. McCollum fundó la Sociedad Gnatológica de California, cuyos objetivos eran refinar los conceptos de oclusión normal, utilizando la posición del cóndilo en la fosa como un punto de referencia (relación céntrica). Aquellos conceptos de oclusión eran sumamente rígidos y todas las oclusiones que no coincidían con esos principios se consideraban "oclusiones patológicas", por lo que se recomendaba su corrección con el principal objetivo de "prevenir" futuras enfermedades de la articulación temporomandibular (ATM).

El concepto de oclusión totalmente balanceada propuesto por McCollum fue desafiado por Schuyler, quien preconizaba los conceptos de la escuela de la "céntrica larga y la protección canina". En 1956, Ranjford postuló las interferencias oclusales como el factor etiológico de los trastornos craneomandibulares (TCM). Luego, Stallard y Stuart propusieron una nueva opción al presentar su esquema de "oclusión mutuamente protegida". En 1969, Daniel Laskin se sumó a la lista con su teoría de la hiperactividad muscular con la presentación del "síndrome de disfunción y dolor miofacial".

### EL MÉTODO CIENTÍFICO VERSUS LA APRECIACIÓN CLÍNICA

Si nos retrotraemos a la época de Costen, antes de la utilización masiva de los rayos X, los antibióticos y sin conceptos mínimos de prevención, lo inevitable era que todas aquellas personas con predisposición a la caries y a la enfermedad periodontal perdieran sus piezas dentarias a una edad muy temprana. Se trataba de una odontología extraccionista, lógicamente por la falta de recursos restauradores.

En los tiempos de Costen, una gran parte de la población joven ya era casi seguramente desdentada; por lo tanto, la prevalencia de ausencia de piezas dentarias pos-



teriores era muy alta. Esto facilitó que Costen le atribuyera valor etiológico a esta variable, dado que, debido a su alta prevalencia en realidad era un factor asociado con estos pacientes.

Costen nunca comparó sus apreciaciones con las de otro grupo de individuos de características similares (edad y género) pero sin síntomas otorrinolaringológicos como los antes descritos (población control), para evaluar de esta forma si en ellos la incidencia de pérdida de piezas posteriores era similar o menor. Su hipótesis fue construida sobre un esquema basado en el razonamiento lógico, pero no fue demostrada. Luego, otros tuvieron que salir a probar que era imposible que la tan mentada compresión de las estructuras auditivas por parte del cóndilo pudiera ocurrir; hasta el presente, nadie ha podido demostrarla.

Costen utilizó una apreciación clínica para fundar su teoría. El análisis del trabajo por él publicado es a la luz de las exigencias actuales, inaceptable. En aquellos tiempos tan remotos no estaban suficientemente desarrolladas ciencias como la bioestadística y la epidemiología,cimientos del hoy tan exigido "método científico".

### El método científico

El método científico consiste en:

1. Postulación de la teoría causal de la enfermedad.
2. Relevamiento de la variable sospechada como factor etiológico en una población de enfermos.
3. Relevamiento de la variable supuestamente etiológica en una población control, de características similares (edad y género) pero sin la enfermedad.
4. Demostrar que ese factor posiblemente etiológico es de manera significativa más prevaleciente en la población de enfermos que en la población control.
5. Demostrar a través de un procedimiento bioestadístico matemático que los hallazgos relevados en las poblaciones estudiadas tienen la suficiente fuerza estadística como para convalidar o rechazar la hipótesis.

Esto no significa que la apreciación clínica no sea de utilidad. El clínico, en su constante trabajo diario, en contacto con los pacientes, utilizando toda su experiencia, es quien comienza a elaborar las hipótesis sobre las etiologías de las enfermedades, las respuestas a un determinado tipo de tratamiento, la exactitud de un método de diagnóstico, etc. La validez de estas hipótesis no están en relación directa con la cantidad de "experiencia clínica" del postulante. No es más válida una hipótesis por ser el postulante la persona con más experiencia en el tema. Son sólo hipótesis, teorías, sospechas clínicas. Luego, mediante la aplicación del método científico, con estudios "controlados", se determinará su grado de validez.

### El uso y la costumbre

Después de haber repasado ligeramente la historia, podemos comprender por qué todavía en la actualidad muchos de los procedimientos que se proponen para el diagnóstico de los TCM apuntan a la búsqueda de elementos que misticamente fueron postulados como factores etiológicos de la enfermedad, aunque nunca corroborados por medio del método científico, por ejemplo, las interfe-

rencias oclusales, pero que, por la sola antigüedad de esas hipótesis, han generado un uso y costumbre de fuerte arraigo en la profesión odontológica y que por ese solo hecho hoy todavía son aceptadas como ciertas. Es más, muchas veces hasta se hace antipático generar algún cuestionamiento sobre su validez y mucho peor si se pretende desterrarlas.

### El modelo tradicional de diagnóstico

Hasta no hace mucho tiempo, cuando un paciente se presentaba en la consulta por algún síntoma o signo de TCM, lo primero que se le realizaba con propósito diagnóstico era un estudio de la oclusión dentaria. Por lo general, el estudio consistía en un montaje en articulador semiajustable a través del cual se intentaba poner al descubierto la presencia de "interferencias" oclusales. Por aquel entonces, las interferencias se consideraban responsables de poner en marcha un extraño mecanismo por el cual, debido a su presencia, los músculos pterigoideos externos entraban en contracción tónica involuntaria y permanente (espasmo), lo cual llevaba a que los cóndilos de la mandíbula se trasladaran a una posición más protruida y de esa manera se generaba una relación oclusal "patológica" que se conocía como "oclusión habitual" u "oclusión adquirida" (intercuspidación máxima). Por entonces se consideraba que esta disfunción debía llevarse a una posición de "relación céntrica mandibular", la cual se lograba luego de la eliminación de estas interferencias oclusales (por medio de un desgaste selectivo o de rehabilitación oclusal).

A través de la narración de este pasado no tan lejano podemos ver y comprender cómo este modelo o "protocolo" ampliamente utilizado para encarar el diagnóstico y el posterior tratamiento de los TCM estaba fundado por completo en todas las hipótesis que arrancaron con Costen y que continuaron luego con las que fueron propuestas por las distintas "escuelas oclusales", hipótesis nunca probadas, en donde el dogma y la mística ocupaban el lugar de la ciencia.

### Dogma versus ciencia

Sabido es que la maloclusión dentaria es altamente prevaleciente en la población general y por lo tanto es un hecho que si se examina la oclusión de un paciente disfuncional, se observará maloclusión. Debe diferenciarse entonces en estos casos lo que significa factor etiológico y lo que significa variable asociada.

Si las interferencias fueran las responsables de la disfunción del sistema estomatognático, cómo se explica entonces que estando presentes en el 90% a 100% en la población general solo el 5% padezca de TCM. Algunos estudios contemporáneos muestran que el porcentaje de signos y síntomas de TCM en poblaciones de pacientes adultos con maloclusiones genuinas y no tratadas es similar al de poblaciones similares, comparadas por edad y sexo, pero en las que en la adolescencia la maloclusión se corrigió mediante tratamiento ortodóncico.

En un estudio controlado en el cual se comparó la proporción de las distintas clases oclusales de Angle entre



una población de pacientes con TCM y una población control, la distribución de las distintas maloclusiones fue similar en ambos grupos.

Podríamos citar muchos trabajos más en los que a través de estudios controlados se demuestra que la maloclusión dentaria aparece como una variable asociada. Esto escapa del objetivo de este capítulo, pero creemos conveniente dedicarle algún espacio como consecuencia de lo intensamente difundida y aceptada que se encuentra esta falacia en la odontología. Estos conceptos dogmáticos se han visto favorecidos por el hecho de que muchas escuelas de odontología poco o nada enseñan acerca de la exigencia y la existencia del "método científico"; los alumnos aprenden a aceptar estos modelos por la sola inercia que ha producido su utilización a través del tiempo. Más aún, los TCM no se incluyen en los currículos de grado y conceptos "diseminados" de los TCM se enseñan en forma parcial y desordenada en diferentes cátedras (Prótesis, Operatoria, Estomatología, Cirugía, Periodoncia, etc.), y, para peor, sin un criterio unánime por parte de estas cátedras, lo cual genera aún más confusión en el educando, confusión que luego será potenciada por las contradicciones también existentes en los diferentes cursos de posgrado.

Es muy importante que se aclare que, de acuerdo con las pautas actuales de diagnóstico emitidas por la Academia Internacional de Dolor Facial y TCM (organismo que regula las pautas por las que se rige esta especialidad), el estudio de la oclusión dentaria es, al menos en la etapa inicial, un procedimiento innecesario, que poco o nada contribuye al diagnóstico. Esto no descalifica a la oclusión dentaria, sino que este procedimiento se reserva para la fase final del tratamiento cuando, luego de haber controlado la patología, y en aquellos casos en los que sea necesario, se le deba dar al paciente una mejor estabilidad oclusal.

## CREDIBILIDAD DE UN MÉTODO DE DIAGNÓSTICO

Diagnóstico puede definirse como la identificación o el reconocimiento de una enfermedad. Para lograrlo, el profesional utiliza diversos procedimientos, los cuales por lo general comienzan con un examen clínico mediante el cual se arriba a un diagnóstico clínico. En los TCM muchas veces se necesitan procedimientos complementarios que permitan obtener mayor información para confirmar o replantear ese diagnóstico clínico.

La Academia Internacional de Dolor Orofacial y TCM, organismo que representa y tutela todo lo relacionado con los trastornos craneomandibulares, ha publicado la segunda edición de las "Guías para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos temporomandibulares". En ella se pone énfasis sobre el valor de precisión que deben reunir los procedimientos de diagnóstico y se sugiere que cumplan con porcentajes mínimos de sensibilidad y especificidad superiores al 70%.

A continuación describiremos algunos términos científicos que habitualmente se estudian en dos asignaturas no siempre incluidas por las universidades en sus currí-

culos de grado. Nos referimos a la bioestadística y la epidemiología. La familiarización con esta terminología es imprescindible para que se pueda comprender el procedimiento que se emplea para evaluar científicamente la precisión de un método de diagnóstico.

## Patrón oro (gold standard)

Es un patrón de comparación, un fiel con el cual se coteja el grado de exactitud del método que se desea evaluar. Todo procedimiento de diagnóstico arroja un resultado, que puede ser falso o acertado y para poder determinarlo, ese resultado se debe comparar con un patrón oro. Éste se considera "la verdad", la cual en ciencia es prácticamente una utopía, aunque cuando se elige un patrón oro se considera que tendrá una posibilidad de error muy inferior a la del método que se está evaluando.

En el diagnóstico de las alteraciones anatómicas de la ATM, ese patrón oro puede ser la verificación directa del estado de esa pieza anatómica, que se puede concretar a través de la cirugía o de una disección necrópsica. Es decir que el diagnóstico de la presunta anomalía (clínico o por imágenes), al poder compararse con los hallazgos a simple vista del cirujano, puede calificarse de acertado o falso. Con el avance tecnológico de los últimos tiempos, otros procedimientos, como la artrografía, la artroscopia y los estudios por imágenes con resonancia magnética, han posibilitado también corroborar el estado y las relaciones anatómicas intraarticulares.

## Prevalencia

Es el porcentaje de individuos que tienen una determinada enfermedad en un momento dado dentro de una población con características definidas.

## Incidencia

Es la proporción de casos nuevos de una determinada enfermedad que ocurren dentro de un período dado.

## Sensibilidad

Se define sensibilidad de un método de diagnóstico al porcentaje de individuos enfermos que fueron detectados por ese método de diagnóstico y que efectivamente tenían la enfermedad (habiéndose utilizado un patrón oro con el cual cotejar).

## Especificidad

Es el porcentaje de individuos que el método de diagnóstico clasificó en forma correcta como sanos y que realmente no tienen la enfermedad (también comparados con un patrón oro).

## Valor de predicción positivo

Es el porcentaje de probabilidad que tendrá el método o prueba para detectar la enfermedad cuando ésta se encuentre realmente presente.



**Valor de predicción negativo**

Es el porcentaje de probabilidad que tendrá el método o prueba para determinar ausencia de la enfermedad cuando realmente el paciente no la presente.

**Precisión diagnóstica**

Es el porcentaje de exactitud que tiene un método de diagnóstico. Resulta de la suma de los aciertos positivos (detectó la enfermedad) y los aciertos negativos (detectó la ausencia) sobre el número total de individuos de la población estudiada.

**Ejemplos**

Pongamos en práctica estas definiciones con un caso hipotético:

Tenemos 50 radiografías de tórax de pacientes internados en una sala de Neumología y deseamos corroborar la precisión que tienen dichas radiografías para detectar las infecciones del pulmón, suponiendo que el radiólogo que las interpreta es lo suficientemente experto como para no cometer errores (o sea, supongamos hipotéticamente que no habrá errores de interpretación de su parte).

Para cotejar los resultados, a todos los pacientes se les realiza un estudio bacteriológico por medio de una endoscopia y/o una biopsia (patrón oro).

Los resultados, que se muestran en el cuadro 11-1, nos dicen que la prueba fue correcta el 85% de las veces (21/25), o sea que la sensibilidad fue del 84%. Con respecto a la detección de los pacientes sanos, la prueba resultó aún mejor, dado que fue correcta el 88% de las veces (22/25), con un porcentual de especificidad del 88%.

De los 50 pacientes que integraron la población estudiada, 25 tenían la enfermedad, o sea que la prevalencia de ésta fue del 50% (25/50).

El valor de predicción positivo del método fue del 88% (21/24) y el valor de predicción negativo fue del 85% (22/26). Por último, el porcentaje de precisión diagnóstica del método fue del 86%  $((21 + 22) / 50)$ .

Sigamos suponiendo que una vez finalizado este estudio el mismo radiólogo continuará interpretando radio-

**Cuadro 11-2. Valores representativos de mediana prevalencia**

Prueba	Enfermedad		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	21	30	51
Negativo	4	220	224
Total	25	250	275

Prevalencia de la enfermedad: 0,09 (25/275)

Sensibilidad de la prueba: 0,84 (21/25)

Especificidad de la prueba: 0,88 (220/250)

Valor de predicción positivo de la prueba: 0,41 (21/51)

Valor de predicción negativo de la prueba: 0,98 (220/224)

Precisión diagnóstica de la prueba: 0,88  $((21+220) / 275)$

grafías de tórax, pero en esta ocasión pertenecen a una población de pacientes ambulatorios correspondientes al servicio de Neumología del mismo hospital (sigamos suponiendo que el radiólogo no cometerá errores). Los resultados se presentan en el cuadro 11-2.

Luego veamos lo que ocurre con otra tanda de casos similares, pero esta vez correspondientes a una población mucho más grande de pacientes que pertenecen a un servicio ambulatorio de una clínica de medicina general. Los valores se exponen en el cuadro 11-3.

Veamos cómo se construyeron los tres cuadros. La sensibilidad y la especificidad se mantuvieron constantes, la prevalencia de la enfermedad fue variando para tratar de reflejar cómo el número de pacientes enfermos decrece en función de haber estudiado poblaciones diferentes. Partiendo de un grupo de pacientes internados en una sala específica de neumología, luego otro grupo de pacientes también de neumología pero ambulatorios y por último un grupo muy grande de pacientes provenientes de una clínica médica general.

Las proporciones se calcularon de acuerdo con las correspondientes definiciones. Examinemos en detalle las diferentes variaciones que ha sufrido cada una de ellas.

**Sensibilidad y especificidad:** siempre que debamos estudiar a un paciente existen dos posibilidades: que el paciente tenga o que no tenga la enfermedad, mucho más cuando

**Cuadro 11-1. Factores etiopatogénicos del lupus eritematoso**

Prueba	Enfermedad		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	21	3	24
Negativo	4	22	26
Total	25	25	50

Prevalencia de la enfermedad: 0,50 (25/50)

Sensibilidad de la prueba: 0,84 (21/25)

Especificidad de la prueba: 0,88 (22/25)

Valor de predicción positivo de la prueba: 0,88 (21/24)

Valor de predicción negativo de la prueba: 0,85 (22/26)

Precisión diagnóstica de la prueba: 0,86  $((21+22) / 50)$

**Cuadro 11-3. Valores representativos de baja prevalencia**

Prueba	Enfermedad		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	21	300	321
Negativo	4	2.200	2.204
Total	25	2.500	2.525

Prevalencia de la enfermedad: 0,01 (25/2.525)

Sensibilidad de la prueba: 0,84 (21/25)

Especificidad de la prueba: 0,88 (2.200/2.500)

Valor de predicción positivo de la prueba: 0,07 (21/321)

Valor de predicción negativo de la prueba: 0,99 (2.200/2.204)

Precisión diagnóstica de la prueba: 0,88  $((21+2.200) / 2.525)$



se tenga que estudiar a un grupo importante de individuos (para una investigación, un estudio epidemiológico, etc.).

La sensibilidad nos dice cuán preciso es el método de diagnóstico para detectar la presencia de la enfermedad. La especificidad nos dice cuán preciso es ese método para detectar la ausencia de la enfermedad. Estas dos *proporciones* miden la verdadera potencia del método de diagnóstico, son independientes de la variación del número de pacientes, o sea que la sensibilidad y la especificidad no son dependientes de la prevalencia de la enfermedad. Los valores de sensibilidad y especificidad son muy importantes, ya que reflejan la credibilidad que tiene el método de diagnóstico (determinan la potencia de la prueba).

**Valores de predicción:** estos valores nos permiten saber qué probabilidad tendrá el método de diagnóstico para detectar la enfermedad cuando ésta esté presente (valor de predicción positivo [VP+]) y qué probabilidad tendrá para detectar la ausencia de la enfermedad cuando ésta esté ausente (valor de predicción negativo [VP-]). Estos valores son muy dependientes de los valores de prevalencia de la enfermedad y al variar ésta también lo harán ellos. Si observamos el cuadro 11-4 veremos que según el tipo de población estudiada hay una gran variación en el nivel de prevalencia de la enfermedad. Vemos que el VP+ cae del 88% al 7% mientras que la prevalencia cae del 50% al 1%. Esto significa que de 100 pacientes internados (prevalencia del 50%) que tienen radiografía de tórax positiva para infección del pulmón, 88 estarán verdaderamente afectados, mientras que de 100 pacientes ambulatorios de la clínica de medicina general (prevalencia del 1%) con radiografía de tórax positiva, solo 7 tendrán la infección pulmonar. Este valor no podría haberse determinado sin conocer tres parámetros: la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia.

En general, cuando la prevalencia de una enfermedad decrece, el VP+ disminuye y el VP- aumenta. Esto indica que cuando cae la prevalencia una proporción ascendente de pacientes tanto con pruebas positivas como negativas serán verdaderos negativos.

En el cuadro 11-5 se presenta una tabla de doble entrada y también las correspondientes fórmulas que se utilizan para la evaluación de los métodos de diagnóstico.

## TRASTORNOS CRANEOMANDIBULARES

Trastornos craneomandibulares (TCM) es un macro-término, un término paraguas, que representa un número importante de enfermedades diversas que involucran la mandíbula, el cráneo, la articulación temporomandibular (ATM), los músculos masticadores y otras estructuras vecinas asociadas.

La Academia Internacional de Dolor Orofacial ha desarrollado una clasificación para los TCM, que se transcribe en el cuadro 11-6. Tiene por objeto difundir y ordenar todas aquellas alteraciones que producen disfunción y dolor mandibular.

Todas estas enfermedades, constituyentes de los TCM a pesar de tener una etiología diferente, producen signos y síntomas muy similares, como si todas se mimetizaran

**Cuadro 11-4. Resumen de valores**

	Internados	Ambulatorios	Clínica médica
Prevalencia	0,50	0,09	0,01
Sensibilidad	0,84	0,84	0,84
Especificidad	0,88	0,88	0,88
Valor de predicción positivo	0,88	0,41	0,07
Valor de predicción negativo	0,85	0,98	0,99
Precisión	0,86	0,88	0,88

**Cuadro 11-5. Tabla de doble entrada utilizada para evaluar un método de diagnóstico**

Resultado del estudio	Estado de salud (según el patrón oro)	
	Si enfermedad	No enfermedad
Positivo	Verdadero Positivo a	Falso Positivo b
Negativo	Falso negativo c	Verdadero negativo d

$$\text{PREVALENCIA} = \frac{(a+c)}{(a+b+c+d)} \quad \frac{\text{Número de casos presentes de la enfermedad}}{\text{Número total de individuos estudiados}}$$

$$\text{FRECUENCIA} = \frac{\text{Número de casos nuevos en un período dado}}{\text{Número total de la población durante el mismo período}}$$

$$\text{SENSIBILIDAD} = a/(a+c) \quad \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos + Falsos negativos (pacientes con la enfermedad)}}$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = d/(b+d) \quad \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos + Falsos positivos (pacientes sin la enfermedad)}}$$

$$\text{VALOR DE PREDICCIÓN (+)} = a/(a+b) \quad \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos + Falsos positivos}}$$

$$\text{VALOR DE PREDICCIÓN (-)} = d/(c+d) \quad \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Falsos negativos + Verdaderos negativos}}$$

$$\text{PRECISIÓN} = (a+d)/(a+b+c+d) \quad \frac{\text{Verdadero positivo + Verdadero negativo}}{\text{Verdadero positivo + Falso positivo + Falso negativo + Verdadero negativo}}$$

bajo una misma forma clínica. La mayoría de estas patologías producen dolor y disfunción mandibular.

Entre los síntomas y signos podemos describir:

**- Dolor:** el más frecuente corresponde al de la zona preauricular, pero también lo son el dolor en los músculos masticadores y los dolores dentarios, linguales y de cabeza. Por lo general están vinculados con el uso man-

**Cuadro 11-6. Clasificación de los trastornos craneomandibulares según la Academia Internacional de Dolor Orofacial****I. Trastornos de los músculos masticadores**

1. Contracción protectora
2. Dolor muscular local
3. Dolor miofascial
4. Espasmo
5. Miositis

**II. Trastornos de la ATM**

1. Degeneración del complejo cóndilo-disco
  - a. Desplazamiento discal
  - b. Dislocación discal con reducción
  - c. Dislocación discal sin reducción
2. Incompatibilidad estructural de las superficies articulares
  - a. Desviación de la forma
    - i. Disco
    - ii. Cóndilo
    - iii. Fosa
  - b. Adherencias
    - i. Disco a cóndilo
    - ii. Disco a fosa
  - c. Subluxación (hipermovilidad)
  - d. Dislocación espontánea
3. Trastornos inflamatorios de la ATM
  - a. Sinovitis
  - b. Capsulitis
  - c. Retrodisquitis
  - d. Artritis
    - i. Osteoartritis
    - ii. Osteoartrosis
    - iii. Poliartritis
  - e. Trastornos inflamatorios asociados con estructuras vecinas
    - i. Tendinitis temporal
    - ii. Inflamación del ligamento estilomandibular

**III. Hipomovilidad mandibular crónica**

1. Anquilosis
  - a. Fibrosa
  - b. Ósea

2. Contractura muscular
  - a. Miotática
  - b. Miofibrótica

Bloqueo coronario

**IV. Trastornos del crecimiento**

1. Trastornos óseos congénitos y del desarrollo
  - a. Agenesias
  - b. Hipoplasias
  - c. Hiperplasias
  - d. Neoplasias
2. Trastornos musculares congénitos y del desarrollo
  - a. Hipotrofias
  - b. Hipertrofias
  - c. Neoplasias

bidular, aunque a veces el dolor puede ser espontáneo y no estar relacionado con los movimientos de la mandíbula.

- **Síntomas en áreas otorrinolaringológicas:** zumbidos dentro de los oídos, dolor de oídos, disminución de la audición, presión intraauricular, apunamiento de los oídos y sensación de globo en la garganta al tragar (globus).
- **Cefaleas:** de causa no neurológica ni oftalmológica.
- **Fatiga muscular:** con sensación de pérdida de la potencia masticatoria.
- **Limitación de los movimientos mandibulares:** por dolor o por traba mecánica.
- **Ruidos articulares:** chasquido y crepitación.
- **Alteración progresiva de la intercuspidadación dentaria máxima:** inestabilidad oclusal; los pacientes refieren dificultad para encontrar su "mordida".
- **Cambios progresivos en el perfil facial:** asimetrías faciales progresivas.
- **Dificultades para la pronunciación:** entorpecimiento y adormecimiento lingual.
- **Traba mandibular:** abierta (luxación) o cerrada (bloqueo).
- **Tumefacción o hipertrofia:** (con dolor o no): de algún área maxilofacial.
- **Dolores a la palpación muscular:** de la musculatura masticatoria y/o músculos del cuello.
- **Dolores a la palpación articular:** sobre el cóndilo y/o el área retrodiscal.
- **Limitación de los movimientos mandibulares:** con dolor o no.
- **Alteración en la calidad de la apertura bucal:** deflexión o desviación.

**EL DIAGNÓSTICO SEGÚN EL MODELO DE PACIENTE**

En los trastornos craneomandibulares existen dos modelos bajo los cuales se puede categorizar a los pacientes: el modelo **biomédico** y el modelo **biopsicosocial**.

Ya que el protocolo de diagnóstico es diferente en ambos modelos, es imprescindible que se conozcan sus características.

**Modelo biomédico**

Los pacientes tienen síntomas que por lo general provienen de alteraciones somáticas, las cuales pueden probarse con facilidad a través de diversos métodos de diagnóstico. En estos pacientes, los niveles de dolor y sufrimiento que produce la enfermedad guardan relación directa con la patología. El tratamiento suele ser exitoso.

**Modelo biopsicosocial**

La característica de este modelo es que los pacientes por lo habitual padecen de mucho dolor, que en general es crónico y de carácter creciente. Los estudios no demuestran patología y si lo hacen, no guarda una proporción lógica con el sufrimiento del paciente. Estos pacien-



tes, debido a su cronicidad, tienen una larga historia de fracasos terapéuticos y una extensa lista de consultas con especialistas de diversas disciplinas, así como una importante cantidad de estudios por imágenes, laboratorio, etc. Las características más sobresalientes en estos enfermos son la depresión y los niveles muy elevados de somatización.

Siempre conviene hacer una clasificación inicial de los pacientes para poder ubicarlos en la categoría correspondiente ya que, como se dijo, en cada modelo se aplican diferentes protocolos de diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes encuadrados en el modelo biomédico se estudian de la manera más convencional mediante una entrevista, un relevamiento clínico, se les solicita algún estudio complementario y se les propone un tratamiento dirigido a corregir las alteraciones somáticas que se evidenciaron en los estudios previos.

En este modelo, el énfasis se coloca en la enfermedad, la cual está representada por un evento biológico concreto. El diagnóstico se basa en la detección de la alteración somática.

Los pacientes biopsicosociales se estudian desde un punto de vista mucho más clínico, basado en un interrogatorio detallado y profundo, el cual a veces se hace extensivo a otros miembros de su círculo social o familiar. Siempre que se detecta a un paciente de este modelo, se evita solicitarle estudios complementarios porque el dolor crónico es muy subjetivo y no se puede medir ni evaluar por los procedimientos cualitativos o cuantitativos que habitualmente se utilizan en el modelo biomédico. La anamnesis del dolor es un arte que requiere un prólogo entrenamiento previo del clínico. El dolor es un síntoma imposible de medir, es muy subjetivo, una experiencia que no se puede compartir. La solicitud de interconsultas con el psiquiatra es una norma en este modelo. Con estos pacientes se debe de ser muy cuidadoso en el procedimiento de transferencia a la psiquiatría, ya que suelen resistirse y hasta se consideran agredidos.

De la misma forma se debe proceder con los integrantes del círculo íntimo del paciente, quienes participan en forma inconsciente en el fortalecimiento de la enfermedad y la solicitud de interconsultas con el psicólogo es parte de la etapa de diagnóstico.

O sea que para el diagnóstico en los pacientes que corresponden a este modelo, el énfasis se pone en el enfermo, en su psiquis y en su relación patológica con su círculo social íntimo. Esto no es tarea fácil, ya que estos individuos por lo general son muy manipuladores y generan permanentemente situaciones conflictivas en la relación médico-paciente. De los dos modelos descritos, el biopsicosocial es muchísimo menos frecuente que el biomédico.

## PREVALENCIA EN LOS TRASTORNOS CRANEOMANDIBULARES

Al ser tantas las enfermedades que engloba el término TCM, cabría preguntarse cuál de ellas es la más frecuente. Si se revisa la literatura, la respuesta a este interrogante se encuentra muy fácilmente: la patología funcional de la ATM.

En una investigación se estudió una serie consecutiva de pacientes que habían acudido a la consulta aquejados por signos y síntomas característicos de TCM (según ya hemos enumerado). En ella se utilizó la resonancia magnética para evaluar el estado de las correspondientes ATM. Las imágenes demostraron que el 78% de los pacientes tenían alteraciones en la articulación temporomandibular, que en su mayor parte consistían en desplazamientos discales y artrosis.

En otra investigación realizada en una población de pacientes pediátricos con características clínicas similares, el 94% de los niños estudiados tenían alteraciones en la ATM.

La información proveniente de estos estudios demuestra cómo la gran mayoría de los TCM son en realidad alteraciones de la ATM. Esto justifica dedicarle a la patología funcional de la ATM la mayor proporción del tiempo de la enseñanza. El odontólogo debe estar muy bien informado de todo lo referente a las patologías articulares, el diagnóstico y su tratamiento, ya que éstas, del conjunto de los TCM, son las que mayor posibilidad tienen de sufrir sus pacientes.

## DIAGNÓSTICO EN LAS ALTERACIONES DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

El diagnóstico en la ATM puede clasificarse en tres grupos: diagnóstico clínico, diagnóstico por imágenes y diagnóstico electrónico.

### Diagnóstico clínico

La clínica es la mejor herramienta con que se cuenta para el diagnóstico. Nos permite el contacto directo con el enfermo y con la enfermedad, sobre todo en los pacientes que corresponden al modelo biopsicosocial, ya que a través de la comunicación interactiva obtendremos las mejores pautas para elaborar el diagnóstico.

En los casos en que se necesite solicitar algún estudio complementario para arribar al diagnóstico, ese contacto clínico es el que mejor información nos brinda para optar por el método complementario más apropiado.

El manejo clínico requiere el seguimiento de un protocolo ordenado en forma cronológica para el interrogatorio de la historia y la evolución de la enfermedad, la descripción de los síntomas y un examen minucioso de los signos clínicos. Esto se realiza siguiendo el orden preestablecido de un formulario impreso llamado historia clínica. Ésta es la columna vertebral en el manejo del paciente disfuncional. Su utilización ordena el interrogatorio y sistematiza el examen clínico. En ella se vuelca toda la información proveniente del relevamiento clínico.

### Historia clínica

La historia clínica consta de tres partes:

**Cuestionario excluyente:** antes de que comience la consulta, en la sala de espera, el paciente contesta una gran cantidad de preguntas acerca de la existencia o no de diferentes síntomas, enfermedades, etc., ordenadas de



forma que el paciente deba colocar una cruz en casilleros por "sí" o por "no". Luego, el profesional, con un simple golpe de vista, releva las cruces colocadas bajo la columna del "sí" y dirige el interrogatorio para que el paciente se exprese sobre esa información. Es un procedimiento sistemático y efectivo mediante el que el propio paciente excluye por sí mismo toda la información innecesaria. Con este procedimiento se ahorra mucho tiempo y se cubre una gama muy importante de información útil para el diagnóstico.

**Interrogatorio dirigido:** sobre la base del motivo de la consulta y de los datos positivos del cuestionario excluyente, el profesional interroga cronológicamente acerca del desarrollo de la enfermedad. Se pone especial énfasis en la anamnesis del dolor, ya que ésta es la única manera de evaluarlo, por tratarse de una experiencia propia del paciente, posible de transmitir solo a través de la expresión y la palabra.

Los procedimientos del examen clínico son:

1. La exploración minuciosa de todos los músculos motores de la mandíbula y, además de los músculos del cuello. Por palpación bimanual y simultánea se buscan áreas dolorosas en sus cuerpos carnosos y en sus inserciones tendinosas.

2. La evaluación de la dinámica de la mandíbula en todos sus movimientos funcionales. Se registran cantidad y calidad de apertura bucal, protrusión y lateralidades.

3. Se realiza una exploración minuciosa de las ATM. Con la boca cerrada se palpan los polos laterales (cápsula) y luego, solicitando una apertura bucal máxima (el cóndilo se dirige hacia adelante dejando vacía la cavidad glenoidea), se palpan las áreas retrodiscales.

4. Se evalúa la presencia de ruidos articulares (clic o crepitación) durante la apertura, la protrusión y las lateralidades.

5. Se examina la oclusión dentaria. Se registra la presencia de facetas de bruxismo. Se evalúan la estabilidad y la calidad de la intercuspidación máxima. Por sobre todo, se explora la presencia de una "oclusión inestable"; esto significa todo cambio progresivo en la relación intermaxilar, por ejemplo, asimetría progresiva, mordida abierta progresiva, mordida cruzada progresiva y falta de correspondencia intercuspidal. Todos estos signos son representativos de posibles cambios de remodelación o degenerativos a nivel articular.

### Elaboración del diagnóstico clínico

La información obtenida en la entrevista clínica se analiza y se trata de asimilar estos hallazgos con las características de alguna de las diversas patologías articulares posibles.

Vimos que el 78% de las veces el diagnóstico es de desplazamientos discales y artrosis de la ATM. Cada una de las diferentes alteraciones de la relación cóndilo-disco, como también de los cambios degenerativos de la ATM (artrosis), tiene características clínicas específicas que posibilitan un diagnóstico clínico presuntivo.

### Precisión del diagnóstico clínico

De los estudios epidemiológicos surge que alrededor del 5% de la población general tiene síntomas y signos de TCM que obligan a la consulta médica para el alivio del sufrimiento. Lógicamente, cuando algún individuo está padeciendo este tipo de dolencia, acude a una clínica especializada en disfunción mandibular para que le den una solución a su problema. Como ya hemos visto, lo primero que se realiza es un relevamiento clínico que proporcionará la información necesaria para elaborar un diagnóstico llamado "diagnóstico clínico".

La precisión de este diagnóstico clínico se investigó en forma retrospectiva mediante RM, utilizada como patrón de referencia para medir su exactitud.

La población del estudio estuvo constituida por un grupo consecutivo de pacientes con características de TCM derivados por diferentes odontólogos a una clínica especializada. En todos los pacientes se efectuó un examen clínico de acuerdo con el protocolo ya descrito. Sobre la base de los hallazgos clínicos se estableció un diagnóstico para ambas ATM en cada paciente. Los diagnósticos posibles fueron los siguientes:

- Relación cóndilo-disco normal (ATM normal).
- Disco desplazado pero que se reduce a normalidad durante la apertura bucal (DDR).
- Disco desplazado pero que no se reduce durante la apertura bucal (DDNR).
- Disco desplazado que no se reduce durante la apertura bucal, pero además con cambios artrósicos en el cóndilo y/o en la fosa glenoidea (DDNR+OA).

Algunos pacientes se excluyeron de esta investigación por tener un diagnóstico inicial discordante con un TCM, por ejemplo, cuadros agudos por terceros molares retenidos, neuralgias trigeminales, etc. En los restantes se efectuó el estudio por imágenes de RM de ambas ATM (patrón oro).

Los diagnósticos propuestos por la clínica se cotejaron con los resultados de las RM y los resultados se muestran en los cuadros 11-7 y 11-8.

**Cuadro 11-7. Correlación entre el diagnóstico clínico y la resonancia magnética<sup>3</sup>**

Diagnóstico clínico	Diagnóstico por resonancia magnética				
	Normal	DDR	DDNR	DDNR + artrosis	Total
Normal	42	18	6	7	73
DDR	17	21	18	1	57
DDNR	18	13	21	7	59
DDNR + artrosis	4	8	8	11	31
Total	81	60	53	26	220

(n = 220 ATM).

**Cuadro 11-8. Precisión del método clínico para detectar estado de salud o enfermedad en la articulación temporomandibular**

Verdadero negativo	Verdadero positivo	Falso negativo	Falso positivo
42	108	31	39

(n = 220 ATM). Precisión 68%.



**Cuadro 11-9. Valores de sensibilidad, especificidad, predicción positiva y predicción negativa del examen clínico para detectar desplazamientos discales y artrosis de la ATM**

Diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	Valor de predicción positiva	Valor de predicción negativo
Desplazamiento del disco	0,78	0,52	0,73	0,58
Artrosis	0,42	0,90	0,35	0,92

(n = 220 ATM).

De las 220 ATM estudiadas, 95 de ellas (43%) fueron identificadas correctamente por la clínica; en las otras 125 (57%), los diagnósticos no coincidieron. Hubo falsos positivos en 39 articulaciones y falsos negativos en 31. En las otras 55 ATM, el examen clínico detectó que eran anormales, aunque el tipo de anomalía propuesto por la clínica no fue el correcto. La clínica clasificó 73 ATM como normales, pero la RM confirmó ese diagnóstico en solo 42 (58%) y reveló diferentes estadios de desplazamientos discales en las otras 31 articulaciones. El diagnóstico clínico sugirió desplazamiento discal con reducción en 53 ATM y la RM confirmó este diagnóstico en solo 21 de ellas (37%). La clínica diagnosticó desplazamiento discal no reducible en 59 articulaciones y 21 de ellas fueron coincidentes con la RM (36%). La presencia de artrosis se sugirió por la clínica en 31 articulaciones, pero la RM la confirmó en solo 11 articulaciones (35%).

Los porcentajes de sensibilidad, especificidad y los valores de predicción para la detección clínica de los desplazamientos del disco y la artrosis de la ATM se detallan en el cuadro 11-9. La precisión diagnóstica a través del examen clínico para determinar el estado de las ATM, cuando solo se desea saber si están sanas o enfermas, es del 68%. Sin embargo, cuando se busca determinar el tipo de patología específica que tiene cada articulación, los porcentajes caen a valores muy por debajo de los mínimos recomendados por la Academia Internacional de Dolor Orofacial y TCM.

### Discusión

¿Qué ha ocurrido? Ciertos libros de texto clásicos de esta especialidad con frecuencia describen pautas que son características de algunas patologías y que se utilizan para clasificar las distintas alteraciones articulares. Estas características habitualmente están basadas en razonamientos "lógicos", por ejemplo, "el disco articular desplazado, en el momento de ser reducido por el cóndilo durante la apertura bucal produce un clic, el cual es el indicador característico de esta anomalía articular". Por lo que se ha visto en esta investigación, estos razonamientos basados en la "lógica" no siempre se cumplen, ya que en muchos desplazamientos discales detectados a través de la RM, clínicamente en el momento en que ocurrió la reducción no se produjo ningún clic.

Se dice con frecuencia que los ruidos de tipo clic representan el sonido que se produce en el momento de la cap-

tura del disco que se encontraba desplazado. Esto no debe tomarse en forma absoluta. Ciertas irregularidades que pueden presentarse en la superficie del fibrocartilago suelen producir este tipo de ruidos en articulaciones cuyos discos están ubicados normalmente sobre el cóndilo. También se ha podido apreciar cómo en articulaciones con discos desplazados en estado muy avanzado y que nunca se reducen también se producen clics muy semejantes a los de la reducción discal. En estos casos, los clics se atribuyen al ruido que se genera por el pellizcamiento que el cóndilo le produce a los tejidos retrodiscales.

También a menudo se dice que el disco desplazado que no se reduce produce la limitación del recorrido del cóndilo (limitación de apertura). Hoy, con la ayuda de la RM, vemos discos desplazados que no se reducen en articulaciones de pacientes que tienen hasta 60 milímetros de apertura bucal. Esto se debe a que algunos pacientes llegan a desarrollar un grado tal de laxitud capsular que aun teniendo el disco ubicado por delante del cóndilo no produce limitación de la traslación condilar. De la misma manera sucede con la artrosis de la ATM. Se dice que ésta se diagnostica al escuchar el sonido del tipo crepitación; sin embargo, en muchas artrosis no hay producción de tal sonido característico. En los casos en que la crepitación está presente, la posibilidad de que la articulación tenga artrosis es mucho más probable, ya que este tipo de ruido es su signo clínico patognomónico.

De los resultados de esta investigación podemos sacar dos conclusiones:

- 1) Por el solo examen clínico, la separación de enfermos de ATM de los que no lo son es altamente precisa.
- 2) Por el examen clínico solo no es posible saber con exactitud qué tipo de alteración tiene la ATM.

O sea que el diagnóstico clínico detecta con un nivel aceptable de exactitud (68%) a los individuos con ATM patológica, pero a partir de allí necesitaremos la ayuda de un método de diagnóstico complementario que nos permita identificar con mayor precisión el tipo de patología presente.

### Diagnóstico por imágenes de la ATM

Debido a la escasa precisión del examen clínico, en general es necesario solicitar estudios complementarios por imágenes, con el fin de tener una mejor aproximación diagnóstica de la situación articular. Los métodos de diagnóstico por imágenes que se utilizan para el estudio de la ATM pueden dividirse en los que utilizan rayos X y los que emplean la resonancia magnética (RM).

#### Imágenes con rayos X

Este método solo posibilita la visualización de los tejidos óseos, por lo que permite el diagnóstico de las alteraciones anatómicas de los tejidos duros y la evaluación del grado de movilización del cóndilo en relación con los distintos movimientos de la dinámica mandibular.

Los componentes blandos articulares como el fibrocartilago de recubrimiento, los tejidos retrodiscales, los

ligamentos y el disco articular no pueden identificarse porque los rayos X los penetran.

Las radiografías más utilizadas son las panorámicas y las laterales transcraneanas (condilografías). También, cabe mencionar a las artrografías de la ATM, las cuales no son otra cosa que placas transcraneanas laterales pero con una inyección previa de contraste yodado intraarticular.

Ya con un grado mayor de sofisticación, podemos citar también las tomografías lineales, las tomografías computarizadas, la tomografía helicoidal con reconstrucción tridimensional y las centellografías.

En este capítulo solo se explicitan brevemente los distintos tipos de radiografías y se destacan las ventajas y las desventajas de cada uno de ellos para el diagnóstico de las alteraciones de la ATM. Para una descripción más amplia de las diferentes técnicas radiográficas y sus pormenores, se remite al lector a textos específicos de radiología maxilofacial.

#### *Radiografía panorámica (ortopantomografía)*

Conocida también como tomografía radial, tiene la ventaja de su bajo costo, la fácil disponibilidad y, como su nombre lo indica, la posibilidad de brindar una visión panorámica de todas las estructuras maxilofaciales. La radiografía panorámica (figs. 11-1 a 11-5) permite comparar las simetrías o las asimetrías de forma y tamaño de ambos lados del paciente. En general, se aceptan asime-

trías de menos del 6% y pueden atribuirse a la posición de la cabeza del paciente, pero las que superan el 6% se consideran verdaderas diferencias esqueléticas.

Las deformaciones que sufre el cóndilo como resultado de la osteoartritis avanzada de la ATM, como son los osteófitos y los acodamientos, también pueden visualizarse en este tipo de radiografías. La radiografía panorámica es un estudio muy útil en traumatología maxilofacial para el diagnóstico de las fracturas del cóndilo y otras estructuras mandibulares.

Como desventaja se puede citar la distorsión que pueden presentar las estructuras articulares. Esta distorsión es mayor en la medida en que la anatomía se aleja de la



Fig. 11-3. Radiografía panorámica. Asimetría de tamaño de ambos cóndilos; el derecho es más pequeño el cual presenta además una imagen rarefactiva que corresponde a una degeneración artroscítica. Diagnóstico corroborado con tomografía computarizada (TC 1). Muy marcada la escotadura antónfaca.

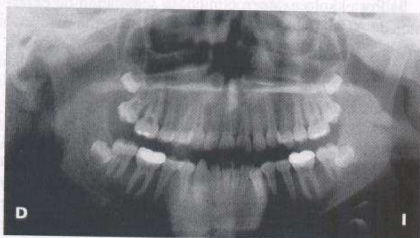


Fig. 11-1. Radiografía panorámica donde se visualiza una asimetría importante de tamaño entre ambos cóndilos. El derecho es más pequeño que el izquierdo.

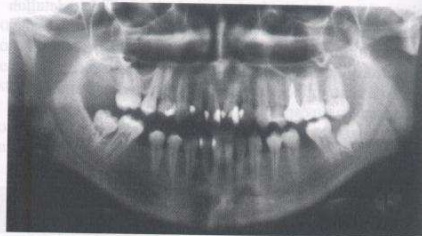


Fig. 11-4. Fractura del cóndilo izquierdo.

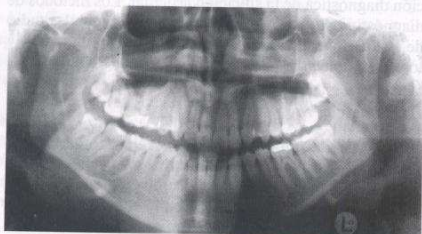


Fig. 11-2. Radiografía panorámica. El cóndilo derecho tiene una deformación artroscítica.

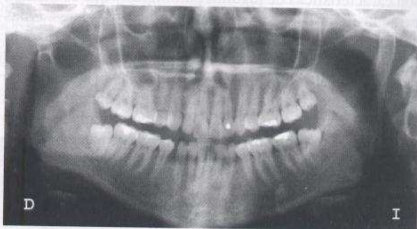


Fig. 11-5. Fractura del cóndilo derecho.



a la posición  
eran el 6% se  
eas.  
como resulta-  
como son los  
ueden visuali-  
grafía panorá-  
grafía maxilofa-  
del cóndilo y

sión que pue-  
esta distorsión  
se aleja de la



nao de ambos  
demás una ima-  
nística. Diagnós-  
e. Muy marcada



forma esférica, de manera que el cóndilo, por ser un ovoide, siempre podrá presentar alguna distorsión de su forma real. La distorsión también es un factor dependiente de la calidad del equipo y de la posición en que se ubique al paciente. No es aconsejable sacar conclusiones acerca del centrado del cóndilo en la fosa ni del espesor de la interlínea articular, ya que la distorsión angular de las imágenes proyectadas suele ser importante.

#### *Radiografía transcraneana de ATM (condilografía)*

La condilografía (figs. 11-6 a 11-9), junto con la radiografía panorámica, es un estudio que se solicita de rutina en cada paciente con TCM.

La proyección transcraneana, por su bajo costo y fácil disponibilidad, se solicita inicialmente en pacientes traumatizados para el diagnóstico de fracturas del cóndilo. En pacientes con alteraciones dolorosas o mecánicas de la apertura bucal se requiere para evaluar la cantidad de traslación que desarrollan los cóndilos durante la apertura máxima. Con estas placas se puede ver desde la falta de movimiento del cóndilo (por diversos motivos) hasta

el exceso de traslación condilar, producto de la hiperlaxitud articular sistémica.

Es una técnica de fácil disponibilidad, de costo despreciable, que permite tener una idea aproximada de la anatomía ósea del cóndilo y la fosa glenoidea. Al igual que en la radiografía panorámica, la distorsión es una constante siempre presente. Esta distorsión está originada por la dirección oblicua que debe seguir el rayo, el que además en su recorrido atraviesa muchas otras estructuras luego se superponen con las del cóndilo y la fosa, lo cual genera dificultades para la delimitación de la anatomía.

Hoy en día, las condilografías se pueden realizar con el mismo equipo de radiografías panorámicas y de esta forma se obtiene una verdadera tomografía lineal. Mediante una programación especial del equipo se pueden realizar secuencias con la boca cerrada y en apertura máxima. Debido a la parábola que realiza el tubo de rayos, se desplazan las estructuras anatómicas no deseables de la vecindad. Las placas obtenidas con esta técnica reflejan el cóndilo y la fosa con excelente nitidez.



Fig. 11-6. Condilografía de la ATM izquierda con la boca cerrada. Cóndilo con un osteoíto en el borde anterior, fosa glenoidea aplanada.



Fig. 11-7. Boca abierta; buena traslación del cóndilo.

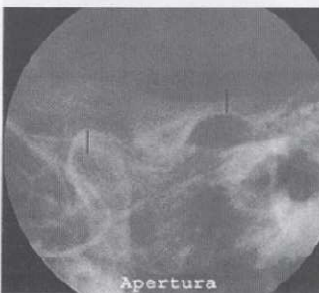


Fig. 11-8. Condilografía con la boca cerrada y apertura máxima. Buenos contornos óseos, pero traslación excesiva del cóndilo. Con este estudio se descarta la presencia de osteoartritis.



Fig. 11-9. Condilografía realizada con equipo panorámico. La ATM izquierda está luxada; el paciente no puede cerrar la boca.

### Tomografía

Las tomografías, del griego *tomé*, corte, sección y *graphein*, describir, permiten el estudio por cortes a distinta profundidad y sin superposición de estructuras anatómicas. La técnica se basa en el desplazamiento de las imágenes vecinas que no son de interés, mientras que se mantiene el centro del foco en la pieza anatómica que realmente interesa. Las estructuras vecinas a la articulación aparecen difusas y la ATM, en cambio, se visualiza con mucha nitidez.

Existen diversas modalidades de tomografías de acuerdo con el tipo de movimiento que realice el tubo de rayos. Las técnicas se fueron perfeccionando y la calidad de las imágenes se han incrementado, desde la simple tomografía lineal (figs. 11-10 y 11-11) a las complejas multidireccionales, que comprenden la circular, la elíptica, la helicoidal y la policicloidal (figs. 11-12 y 11-13).



Fig. 11-12. Tomografía policicloidal con la boca cerrada. Tiene la misma buena definición que la tomografía lineal, pero sin los artefactos borrosos.

Debido a la gran nitidez de las imágenes, las tomografías tuvieron amplia difusión en la década de 1970 como el patrón oro ideal para las investigaciones de la ATM. En la actualidad, aunque en menor grado, se siguen utilizando para visualizar las anomalías corticales que produce la osteoartritis, en oncología y en traumatología.

### Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) (figs. 11-14 a 11-20) involucra una metodología ya perteneciente a la era de la medicina cibernética. Permite realizar estudios anatómicos en los tres planos del espacio y luego reconstruirlos tridimensionalmente, con lo que se produce una imagen perfecta y sin distorsiones de la anatomía articular.

Mediante el uso de filtros o ventanas, la TC permite visualizar tejidos tanto duros como blandos y es de muchísima utilidad para el diagnóstico de tumores, fracturas,



Fig. 11-13. Tomografía policicloidal con la boca abierta: buena traslación del cóndilo y perfecta delimitación de las corticales.





Fig. 11-14. Tomografía computarizada en el plano coronal. El cóndilo derecho es de dimensiones reducidas y además presenta un osteófito en su polo interno. Este estudio confirmó el diagnóstico de la radiografía panorámica de la figura 11-2.

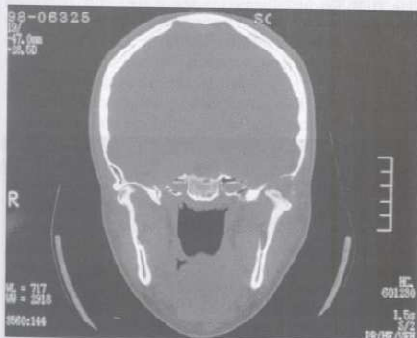


Fig. 11-15. Tomografía computarizada, corte coronal, en la que se aprecian el cóndilo izquierdo hipertrofico e interrupción del ala mayor del esfendice. Corresponde a un condroma de la ATM izquierda.



Fig. 11-16. Tomografía computarizada en el plano frontal. Fractura del cóndilo derecho con desplazamiento.



Fig. 11-17. Fractura del cóndilo del mismo paciente de la figura 11-16, pero visto en el plano axial. Se aprecia la caída del cóndilo hacia medial y además el acortamiento del músculo pterigoideo externo.



Fig. 11-18. Tomografía computarizada en el plano axial. El músculo masetero derecho duplica el tamaño de su contralateral. Corresponde a una hiperplasia maseterina unilateral.

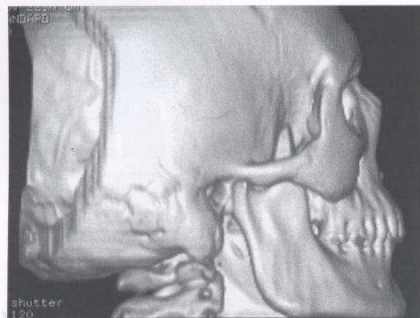


Fig. 11-19. Tomografía helicoidal con reconstrucción tridimensional. Puede verse la hiperplasia de la apófisis coronoides derecha.

deformaciones artrósicas e hiperplasias óseas y musculares. Lamentablemente, no es posible la identificación del disco articular.

La información se adquiere en forma masiva y luego desde una estación de trabajo se pueden manipular las imágenes de una manera muy versátil y reconstruirlas en el plano que se desee, ampliando, reduciendo y alterando las ventanas para ver los distintos tipos histológicos de tejidos. También se pueden efectuar mediciones de precisión mediante el uso de un cursor graduado.

Si bien en la década de 1980, aunque con muchas limitaciones, se utilizaba para ubicar la posición del disco articular, esta función hoy día está reservada por completo para la RM.

La TC tiene las desventajas de su alto costo y del requerimiento de dosis importantes de radiación; esto último hace que en pediatría su uso esté limitado solo para casos muy justificados.

#### Artrografía

La artrografía (figs. 11-21 y 11-22) permite identificar los espacios articulares y la morfología del disco. Aunque en la actualidad esta técnica se encuentra en franca tendencia al desuso, sigue siendo la mejor manera de evaluar en tiempo real la relación dinámica entre el cóndilo y el disco, así como para detectar las perforaciones anatómicas que puedan existir en este último o en los tejidos retrodiscales. Estas perforaciones se documentan con mucha facilidad cuando al inyectar el medio de contraste en la cámara inferior se ve su pasaje a través de las perforaciones y su ingreso en la cámara superior.

Las imágenes se ven dinámicamente y en tiempo real, por medio de un equipo de cinefluoroscopia, en un monitor de video. El estudio se puede grabar con solo adosar un equipo videograbador (videofluoroscopia) y de esa manera luego se pueden repetir las secuencias dinámicas tantas veces como se necesite hasta concretar el diagnóstico.

Las imágenes se pueden obtener mediante el uso de diversas tecnologías, desde imágenes adquiridas con radio-



Fig. 11-20. Tomografía computarizada en el plano axial utilizada para guiar una punción de la ATM izquierda para biopsia. Nótese la aguja ingresando por la parte posterior del cóndilo.

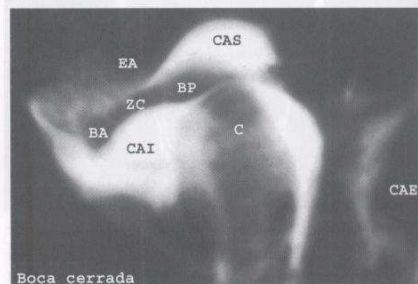


Fig. 11-21. Artrografía de doble contraste de la ATM izquierda con la boca cerrada, que muestra desplazamiento anterior del disco articular. CAE, conducto auditivo externo; EA, eminencia articular; C, cóndilo; BA, borde anterior del disco; BP, borde posterior del disco; ZC, zona central del disco; CAS, compartimiento articular superior; CAI, compartimiento articular inferior.

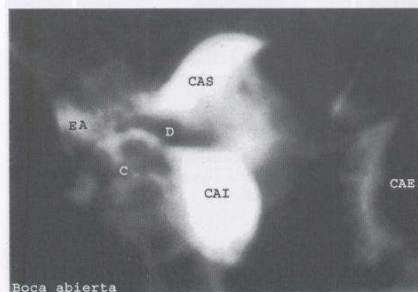


Fig. 11-22. Artrografía con la boca abierta que confirma la reducción del disco a la posición normal. El disco se ha reubicado sobre el cóndilo, el medio de contraste se ha desplazado hacia la parte posterior de ambas cámaras llenándolas por completo (compartimientos articulares superior e inferior).



grafía convencional a tomografía lineal, policicloidial o computerizada.

La proyección más utilizada para el diagnóstico es la sagital, aunque también se pueden realizar secuencias coronales con el objeto de ver los desplazamientos discales laterales.

La técnica consiste en la introducción de un medio de contraste yodado dentro de las cámaras articulares, el cual delimita a éstas y permite identificar la posición y el funcionamiento del disco articular. Para ello se utiliza una aguja muy fina que minimiza el sufrimiento que genera la punción articular. El estudio puede realizarse con contraste simple (punzando solo la cámara inferior) o doble (punzando ambas cámaras). Se debe proceder con velocidad ya que el contraste es rápidamente absorbido por el sistema vascular del tejido sinovial. La absorción del contraste se puede retardar mediante el agregado de epinefrina, aunque esto no se hace con frecuencia por los efectos sistémicos de este fármaco.

**Contraindicaciones:** la artrografía está contraindicada en pacientes con posibilidades de una reacción alérgica al medio de contraste y en aquellos con algún tipo de infección en la piel, dado que la punción de ésta podría introducir gérmenes dentro de la articulación. No es un método de fácil realización, requiere un entrenamiento dedicado; además, para la interpretación de las imágenes se necesita cierta experiencia.

La desventaja mayor es que a pesar de ser prácticamente indoloro, este método se considera invasivo. El solo hecho de que requiera una punción con aguja amedrenta a muchos pacientes. Por el tipo de equipamiento necesario, no es una práctica realizable en el consultorio. Este método se está abandonando lentamente, dado el advenimiento de la RM, que hoy en día es la alternativa de elección.

**Precisión del método:** la exactitud diagnóstica de la artrografía fue comprobada en un estudio realizado por Westesson y Rohlin, quienes compararon la posición del disco y la presencia de perforaciones. El estudio se realizó en especímenes cadavéricos con artrografías de doble contraste. Los diagnósticos artrográficos se corroboraron luego por observación directa mediante la criosección de los cadáveres. Se determinó una precisión del 85% de este método.

### Centellografía

Este estudio consiste en la inyección intravenosa de un contraste radiactivo (tecnecio 99 coloidal). Esta sustancia se concentra en áreas del esqueleto donde exista actividad inflamatoria y también donde haya actividad metabólica ósea (osteoblástica y osteoclástica). La identificación de la sustancia de contraste se realiza con una cámara gamma. Las imágenes se pueden obtener por tomografía lineal, en cuyo caso se denomina centellografía planar. También pueden obtenerse con SPECT (*single-photon emission computed tomography*).

La centellografía, a pesar de ser un estudio no específico para el tipo de metabolismo óseo (osteoblástico u osteoclástico), es el método de diagnóstico ideal para el estudio de la actividad de posibles tumores en la ATM.

Por su inespecificidad, este tipo de estudio no puede concretar un diagnóstico por sí mismo; siempre se utili-

za como un examen complementario. Es una herramienta valiosa que permite evaluar la existencia de actividad mitótica en las hipertrofias del cóndilo o cuando, a través de la historia, un paciente refiere aumento progresivo de una asimetría mandibular.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) (figs. 11-23 a 11-50) es un método de diagnóstico que está vigente desde fines de la década de 1980. Su utilización ha producido una verdadera revolución de conceptos en el área de la ATM. Este tipo de estudio, que es totalmente inocuo, ya que utiliza magnetismo a diferencia de los anteriores descritos que emplean radiación ionizante, permite visualizar no solo los tejidos duros sino también los blandos.

La RM es el estudio que da la mayor información de las estructuras articulares. Permite investigar la remodelación ósea, el engrosamiento de la cortical (esclerosis), el estado de la médula ósea (esclerosis, quistes, grasa, edema, etc.), el estado, la posición y el funcionamiento del disco articular, distensiones de ligamentos y cápsula, el estado de los tejidos retrodiscuales y de los músculos, líquido inflamatorio intracapsular, etc.



Fig. 11-23. Corte sagital ponderado en T1 de una ATM normal. Nótese la delimitación de la porción anterior de la cápsula articular.



Fig. 11-24. Corte sagital (T1) con la boca abierta. ATM normal, buena visualización del ligamento capsular.



Fig. 11-25. Corte coronal (T1) de la ATM derecha e izquierda. Ambos discos articulares están correctamente ubicados entre el cóndilo y la fosa.

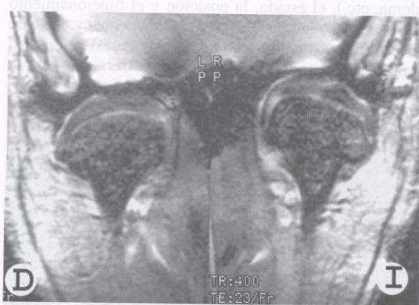


Fig. 11-26. Corte coronal (T2). Los discos articulares están perfectamente posicionados; se aprecian los ligamentos discales colaterales.



Fig. 11-27. Vista sagital con la boca cerrada ponderada en T1; el disco articular está posicionado por delante del cóndilo.



Fig. 11-28. Apertura bucal máxima que produce la reducción del disco desplazado que muestra la imagen de la figura 11-27.



Fig. 11-29. Disco desplazado hacia adelante visto desde sagital en secuencia con la boca cerrada.

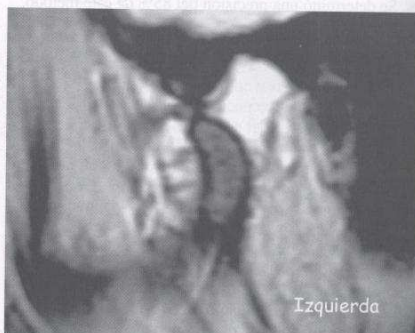


Fig. 11-30. Secuencia con la boca abierta que corresponde a un desplazamiento discal no reducible; nótese la tensión de la porción anterior de la cápsula al ser empujada por el disco.





Fig. 11-31. Corte coronal con la boca cerrada. El disco está volcado parcialmente hacia afuera. El ligamento colateral interno se ve elongado.



Fig. 11-32. Desplazamiento interno del disco visto desde coronal. El ligamento colateral externo está muy elongado.

Fig. 11-33. Importante esodamiento y osteofitosis del cóndilo. Corresponde a osteoartritis. La traslación está limitada y el disco se encuentra degenerado y en posición anterior.

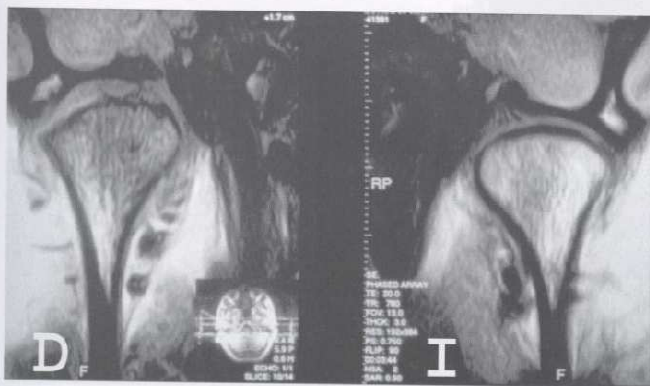


Fig. 11-34. Compárense ambos cóndilos vistos en un corte coronal. El izquierdo presenta una cortical homogénea y su anatomía es redondeada. El cóndilo derecho es de características artrosicas y la cortical está adelgazada y es anfractuosa; puede apreciarse un osteófito en el polo externo.

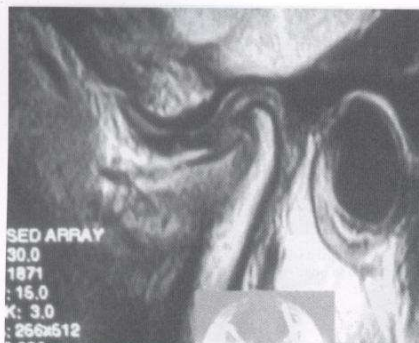


Fig. 11-35. Vista sagital de la ATM con osteoartrosis; el cóndilo presenta un osteófito en el polo anterior, el disco está desplazado hacia adelante, la lámina retrodiscal está engrosada (fibrosis) y sirve de apoyo al cóndilo.

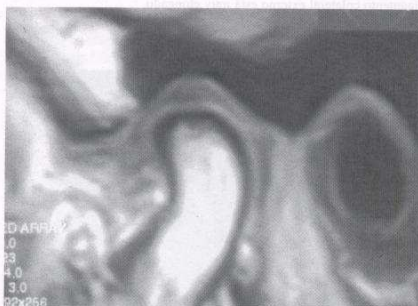


Fig. 11-36. Vista sagital ponderada en T1. El disco está en posición normal pero sumamente adelgazado. La cortical de la eminencia está interrumpida e insinúa remodelación artrósica incipiente.



Fig. 11-37. Vista coronal del cóndilo con esclerosis de su medular en su parte superoexterna.



Fig. 11-38. Corte sagital ponderado en T1. La parte superior de la médula ósea del cóndilo se ha esclerosado lo cual da pruebas de sufrimiento articular. El disco está adelgazado y en posición anterior.



Fig. 11-39. Ponderación en T2 de la imagen de la figura 11-38. La parte superior del cóndilo presenta una señal oscura de baja intensidad que se corresponde con esclerosis ósea de la medular. Sobre el disco se aprecia el brillo del líquido inflamatorio que ocupa parte de la cámara anterosuperior.

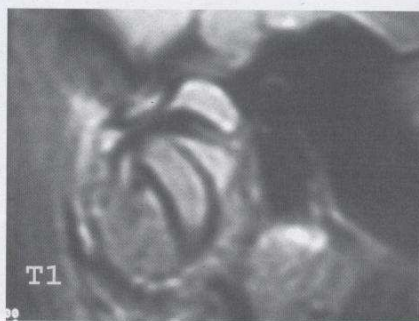


Fig. 11-40. Disco en posición normal. Secuencia sagital en T1. Limitación de la traslación del cóndilo.



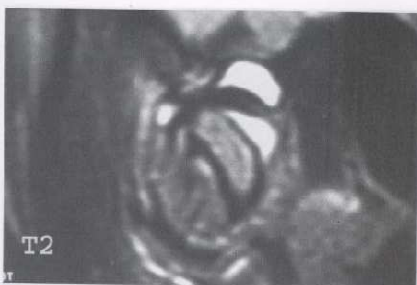


Fig. 11-41. Secuencia en T2 de la imagen de la figura 11-40. Nótese la importante cantidad de líquido inflamatorio en ambas cámaras. Corresponde a una paciente con artritis psoriásica.



Fig. 11-43. La secuencia con la boca abierta de la imagen de la figura 11-42, que demuestra el desplazamiento del líquido inflamatorio hacia la parte posterior de la cámara superior. El disco permanece desplazado anteriormente.



Fig. 11-42. Ponderación en T2 de una secuencia sagital con la boca cerrada. El disco está desplazado hacia adelante y la cámara superior presenta abundante líquido inflamatorio.



Fig. 11-44. Corte sagital en T1 correspondiente a una ATM con osteoartritis. El cóndilo está acodado a 90 grados, el disco en posición anterior y muy deteriorado. Hay aplanamiento importante de la cavidad glenoidea.

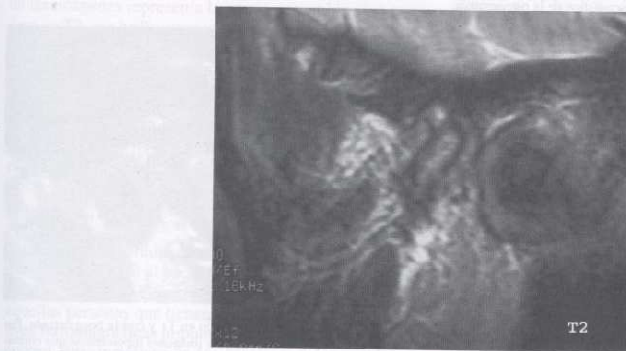


Fig. 11-45. Secuencia ponderada en T2 de la RM de la figura 11-44. Imagen brillante hiperintensa dentro del cóndilo que sugiere edema intramedular.



Fig. 11-46. Vista sagital ponderada en T1 correspondiente a una ATM con osteoartrosis. El cóndilo está acodado y presenta un osteófito anterior; dentro del cóndilo se visualiza una imagen de características redondeadas y con señal grisácea de mediana intensidad. El disco está reducido a la mínima expresión.



Fig. 11-47. Ponderación en T2 de la RM de la figura 11-46. La imagen redondeada dentro del cóndilo se ha transformado en una señal brillante hiperintensa circunscrita por un reborde de baja intensidad. Corresponde a un quiste subcondral característico de la osteoartrosis.

### Nociones de resonancia magnética

A pesar de no estar dentro del objetivo de esta obra, trataremos de explicar en unos pocos párrafos en qué consiste este fenómeno, ya que no guarda relación alguna con el principio tradicional de la formación de imágenes por medio de los rayos X.

Si hablamos de RM hablamos de dos cosas: magnetismo e hidrógeno. Todos sabemos que el agua es el elemento que más abunda en el cuerpo humano; la RM utiliza el hidrógeno del agua corporal para generar las imágenes.

El fenómeno de la resonancia se produce en el interior de un gran campo magnético, dentro del cual los protones de hidrógeno del agua se alinean con la polaridad de ese campo magnético y forman verdaderos vectores magnéticos. Estos vectores, que originalmente están en repo-



Fig. 11-48. Vista sagital de la ATM con disco desplazado hacia adelante. El cóndilo apoya sobre los tejidos retrodiscales; éstos presentan una señal hipointensa muy similar a la del disco. Esto se interpreta como una transformación (fibrosis) histológica de los tejidos retrodiscales. Esta metaplasia se denomina "seudodisco".



Fig. 11-49. Secuencia sagital con la boca abierta en la que se aprecian los tejidos retrodiscales transformados en un "seudodisco".



Fig. 11-50. Corte sagital ponderado en T1 y con la boca cerrada. Por detrás del cóndilo se ven múltiples imágenes hipointensas que corresponden a trozos de cartílagos. La biopsia confirmó el diagnóstico de condromatosis sinovial.



so, se alteran (excitan) con la aplicación de pulsos intermitentes de radiofrecuencia. Estos pulsos tienen una duración y una repetición que se pueden variar desde la consola del equipo. Mediante la variación de estos pulsos se puede obtener una gran cantidad de protocolos de estudio que son específicos para los diferentes usos en medicina. Al excitarse, los vectores de hidrógeno comienzan a girar como un trompo y absorben la energía de la radiofrecuencia. Cada vez que se interrumpe la aplicación de los pulsos de radiofrecuencia, la energía absorbida por los vectores es liberada al medio ambiente en la forma de una señal. Antenas receptoras colocadas específicamente sobre las áreas del cuerpo que se está estudiando captan estas señales, las cuales se procesan por medio de un *software* que las transforma en imágenes. Esas imágenes se imprimen en el celuloide y son las que luego vemos en la clínica.

La RM posibilita el estudio de la ATM en los tres planos del espacio, axial, coronal y sagital, de los cuales los dos últimos son los más utilizados. Los protocolos incluyen siempre a la ATM en estado de reposo con la boca cerrada y también durante la apertura bucal máxima; de esta manera se pueden determinar la posición y el funcionamiento del disco articular.

El contraste en las imágenes de RM se produce por la diferencia de comportamiento que tiene el hidrógeno, ya sea que éste se encuentre formando parte del agua o de la grasa corporal. Con la modificación de los tiempos de las señales de radiofrecuencia (repetición y duración) se pueden ponderar las diferentes secuencias del estudio de modo que en algunas imágenes permitan visualizar preferentemente el agua y en otras la grasa.

Las distintas ponderaciones deben solicitarse desde el momento mismo de la indicación del estudio, ya que la programación de éste la realiza el técnico radiólogo sobre la consola del equipo en el momento previo a la adquisición de las imágenes.

Conociendo el protocolo que se utilizó, se puede efectuar la identificación histológica del tipo de tejido que se está visualizando. Nos referimos concretamente a los protocolos ponderados en T1 y los ponderados en T2. Cuando se pondera en T1, el brillo (señal hiperintensa) de las imágenes representa la grasa; en cambio si se pondera en T2, ese brillo corresponde a agua (o líquido inflamatorio).

Tal vez no resulte sencillo con esta simplificación de la física de la RM tener una idea clara y concisa que permita dominar los principios de la formación de las imágenes y mucho menos su interpretación correcta. El lector interesado puede recurrir a libros de texto específicos para la ampliación de este tema.

#### Contraindicaciones

La RM es un estudio de costo elevado. Por el hecho de que debe colocarse al paciente dentro de un potente campo magnético, tiene contraindicación absoluta para todas aquellas personas que tienen marcapasos o prótesis auditivas ferromagnéticas implantadas y también para las que posean clips metálicos en los vasos sanguíneos cerebrales (por accidentes).

Es conveniente que los pacientes se quiten las prótesis metálicas removibles, aunque la presencia de coronas y puentes metálicos, implantes y pernos-muñones no interfieren el estudio. Los pacientes con aparatos ortodónticos metálicos a veces suelen generar artefactos en las imágenes, aunque esto no es una contraindicación absoluta.

La claustrofobia es un factor condicionante, ya que se introduce al paciente en un tubo (imán), el cual, a pesar de estar abierto en sus extremos, suele producir sensación de encierro en algunas personas sensibles y también en aquellas con un cuerpo voluminoso.

Para una buena calidad de las imágenes, se requiere que los pacientes permanezcan inmóviles durante la adquisición de las imágenes (entre 20 y 40 minutos, según el protocolo y el equipo), esto condiciona bastante su uso en pediatría, ya que es muy difícil mantener inmóvil a un niño por tanto tiempo. Hoy día se cuenta con equipos modernos que tienen imanes "abiertos", aunque lamentablemente en el estudio de la ATM la resolución de las imágenes suele ser deficiente. Esto se debe a que estos equipos se han diseñado para el estudio de grandes articulaciones, como en el caso de la rodilla. La ATM, por ser una articulación de dimensiones reducidas y por estar topográficamente rodeada de estructuras nobles, requiere una muy buena definición de las imágenes.

El equipamiento necesario para realizar una RM es muy costoso; esto hace que las ciudades con poca densidad poblacional no puedan contar con esta tecnología, ya que los costos de amortización lo hacen casi imposible. Las buenas imágenes se obtienen con equipamientos más sofisticados y además con la utilización de antenas receptoras de señal que son específicas para la ATM, que también suelen ser de muy alto costo. Como vemos, todos estos factores limitan la disponibilidad de un equipamiento adecuado para la obtención de imágenes de alta resolución.

#### Precisión del método

El porcentaje de exactitud de este método se evaluó en una investigación llevada a cabo por los doctores Mark Tasaki y Per Lennart Westesson de la Universidad de Rochester, New York. En este estudio se realizaron RM en las ATM de cadáveres los cuales se hallaban identificados por un número. Cada resonancia fue interpretada por un radiólogo especialista altamente entrenado en el diagnóstico de la ATM (PLW), quien estableció el grado de situación existente en cada una de las articulaciones estudiadas. Otro investigador (MT) realizó luego una prolija disección de las articulaciones de cada cadáver y efectuó un informe de situación para cada una de ellas.

Los resultados de las autopsias se compararon con los de la interpretación de las imágenes por resonancia y los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

La precisión de la resonancia magnética fue del 95% para el establecimiento de la relación cóndilo-disco y del 93% para la identificación de los cambios óseos compatibles con osteoartritis.

A partir de esta investigación no quedan dudas acerca de la gran utilidad de este método de diagnóstico por imágenes para revelar la situación de las ATM. Su apli-



cación clínica está ampliamente difundida en todo el mundo. La RM es hoy día el patrón de referencia de elección en la mayoría de las investigaciones que se realizan en la ATM.

### Diagnóstico electrónico

En los últimos años se han propuesto numerosos métodos de diagnóstico nuevos, conocidos como "electrónicos". Casi todos ellos se conectan a computadoras personales con el objeto de transferirles los datos obtenidos por medio de electrodos. La información se procesa con un *software*, que luego genera y entrega un "diagnóstico computarizado". Por mencionar algunos, entre ellos se encuentran electromiogramas, sonógrafos, axiogramas, Doppler, analizadores del movimiento mandibular (*jaw tracking devices*), termógrafos, ecógrafos y dispositivos para control oclusal sensibles a la presión (*bite check devices*).

Estos métodos en general se publicitan (lógicamente, por sus fabricantes) como muy eficaces para la obtención de los distintos tipos de diagnóstico. Se proponen como "imprescindibles" en toda clínica especializada en disfunción y dolor facial.

Lo cierto es que cuando fueron sometidos a pruebas de precisión diagnóstica, a través de estudios rigurosamente controlados y respetuosos de la metodología científica, sus resultados no han podido corroborar las bondades publicitadas por los fabricantes y las ponderaciones manifestadas por algunos de sus "convencidos seguidores".

### Electromiografía de superficie

Este método se basa en una hipótesis que presume que los músculos de los pacientes con TCM tienen un nivel electromiográfico de reposo mayor que los músculos de los individuos sanos.

Investigaciones serias muestran que los niveles de reproducibilidad de estas electromiografías (EMG) de superficie en un mismo paciente varían desde el 14% en la misma sesión clínica de estudio al 18% en registros tomados con 24 horas de diferencia. Otras investigaciones son aún más contundentes, ya que se citan variaciones interindividuales en los registros de hasta el 38%. Estos resultados son lo suficientemente claros y contundentes como para demostrar que la actividad EMG en los seres humanos es altamente variable dentro de una misma persona en diferentes momentos del mismo día y mucho más aún en días diferentes. Hasta el momento no existe un nivel EMG normal y mucho menos valores de sus variables patológicas. Es más, en muchos estudios en los que se evaluaron los valores EMG de pacientes con dolor mandibular unilateral intenso y que luego se compararon con los obtenidos del lado asintomático no se encontraron diferencias EMG entre el lado sano y el lado dolorido. Hemos corroborado los resultados de las EMG en grupos de pacientes y controles, ambos estudiados con RM que proporcionó la absoluta seguridad de quiénes tenían patología articular y quiénes no y no pudimos diferenciar a través de estas EMG a los sujetos sanos de los enfermos.

Con todos estos datos, hoy se puede afirmar, con el aval que estas investigaciones nos dan, que el uso de la

EMG en el diagnóstico de los TCM es un procedimiento totalmente prescindible.

### Sonografía

Se ha propuesto realizar el diagnóstico del estado intraarticular por medio de la evaluación del sonido que la articulación emite durante sus movimientos. Estos aparatos utilizan acelerómetros (micrófonos) que se adhieren a la piel sobre la ATM y permiten captar los diferentes sonidos que ésta produce durante la apertura y el cierre bucal.

Lamentablemente, no se ha podido especificar un patrón de sonidos característicos para cada diagnóstico articular. Las diferentes anomalías articulares no pueden individualizarse a través del análisis de sus ruidos, lo cual genera muchísimas dudas acerca de la verdadera situación intracapsular.

### Axiografía

El estudio del movimiento tridimensional del cóndilo también ha sido motivo de estudio con la intención de determinar su grado de exactitud para el diagnóstico del estado intraarticular. La axiografía se ha postulado como "un método muy eficaz para la detección temprana de las alteraciones de la relación cóndilo-disco, aun cuando éstas no se pongan de manifiesto en la clínica". Lamentablemente, las investigaciones no han podido convalidar estas afirmaciones. Realizamos un estudio en pacientes agrupados en ATM y controles. En ambos grupos se realizó un estudio previo con RM (patrón oro) y luego un experto en axiografía computarizada estudió con este método a todos los individuos. Los diagnósticos realizados con las axiografías se cotejaron con el patrón de referencia. Los resultados fueron lo suficientemente contundentes como para que no dedicarle más espacio en este capítulo.

### Analizadores del movimiento mandibular (jaw tracking)

Estos estudios se basan en el registro computarizado del movimiento de la mandíbula. Tampoco existen estudios serios que demuestren la validez de estos equipos para la identificación de los distintos TCM. La técnica requiere mucho tiempo clínico, además de una inversión importante para la compra del equipo. Los resultados, aunque no totalmente descartables, hasta el momento solo agregan más información que no contribuye en la elaboración de un diagnóstico específico. Para ello se requiere que este método cumpla con valores mínimos de sensibilidad y especificidad, que hasta ahora no se han presentado.

Sin descartar que en el futuro todos estos aparatos puedan llegar a un cumplimiento efectivo de las pautas que requiere todo diagnóstico, creemos que por el momento solo se tienen las promesas de sus fabricantes y las anécdotas exitistas de los que ya han adquirido y utilizan estos sistemas. Pero como científicos requerimos más: pretendemos que estas bondades publicitadas sean corroboradas



a través de estudios serios y controlados. Todo lo que en materia de diagnóstico tenga incidencia sobre la salud de nuestros pacientes requiere pautas concretas de seriedad y exactitud, ya que solo con ellas podremos garantizar la precisión de nuestro diagnóstico.

### CASO CLÍNICO 1

Esta paciente, de 24 años, fue derivada por una ortodontista porque presentaba dolores musculoesqueléticos continuos y cefalalgias. A pesar de 12 años de tratamiento correctivo oclusal con ortodoncia, su oclusión dista mucho de ser la ideal. Del interrogatorio surge que no solo las ATM presentaban dificultades, sino que la articulación de la muñeca derecha era sintomática y estaba deformándose. El traumatólogo le había solicitado inicialmente una prueba del látex pensando en una posible artritis reumatoidea, pero arrojó resultado negativo. Las imágenes de la radiografía panorámica muestran una mandíbula

con alteraciones de crecimiento importantes, que posiblemente databan de la época de la niñez. Ambos cóndilos estaban reducidos a su mínima expresión; además las escotaduras antegoníacas estaban muy marcadas. La profundización de esta escotadura hoy día se considera un signo radiológico representativo de alteración del crecimiento mandibular. Esto lo han demostrado recientemente varias investigaciones. Debido a la alteración importante de ambas ATM, la mandíbula se presentaba muy pequeña y retruida generando en la paciente un perfil facial muy convexo.

Este caso se diagnosticó como artritis reumatoidea juvenil a pesar que la prueba en sangre fue negativa. No es infrecuente que en esta enfermedad, el factor reumatoideo no se detecte en sangre. La paciente relataba que durante el despertar matinal tanto su mandíbula como la muñeca presentaban rigidez y endurecimiento. Estos síntomas luego desaparecían con el incremento de la actividad y el paso de las horas. Esta es una característica propia de la artritis reumatoidea.



Fig. 11-51. Perfil facial. Perfil facial convexo representativo del escaso desarrollo mandibular.



Fig. 11-53. Muñeca derecha. Deformación de la articulación de la muñeca.



Fig. 11-52. Oclusión dentaria. Inestabilidad oclusal y falta de intercuspidación dentaria máxima, como resultado de la constante remodelación patológica de las estructuras articulares.

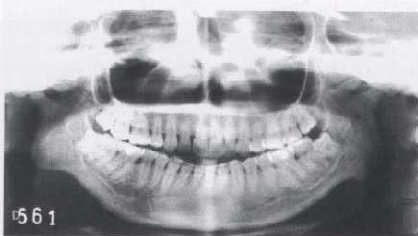


Fig. 11-54. Radiografía panorámica. Se aprecian ambos cóndilos reducidos a la mínima expresión. También es evidente la profundización de ambas escotaduras antegoníacas.

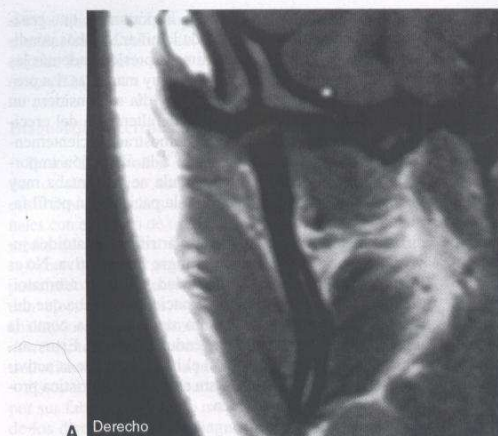


Fig. 11-55. Resonancia magnética derecha (A) e izquierda (B). En estas vistas coronales, la resonancia magnética muestra el escaso remanente de las estructuras condilares.

## CASO CLÍNICO 2

Adolescente de 14 años que consulta por “problemas de mordida”. Desde hace 18 meses le están haciendo un tratamiento de ortodoncia, pero dada la aparición de ruidos articulares se ha decidido suspenderlo para solicitar una consulta especializada.

La paciente no presentaba dolores mandibulares, pero padecía frecuentes cefaleas en ambas zonas temporales. La apertura bucal era de 47 mm y durante el examen dinámico no se detectaron ruidos articulares. A pesar de que la paciente no lo registraba, presentaba una evidente

asimetría, su línea media facial se encontraba desplazada hacia la derecha. Su origen posiblemente estaba relacionado con un traumatismo mentoniano que había sufrido a los 8 años, el cual había quedado documentado en una cicatriz cutánea importante por debajo del mentón.

En la telerradiografía lateral se apreciaba una discrepancia importante en la basal mandibular; este hallazgo no sorprende si se tiene presente la asimetría facial de la paciente. El diagnóstico clínico fue el de osteoartritis juvenil secundaria a traumatismo mandibular de la niñez. Este diagnóstico clínico se confirmó luego con resonancia magnética.



Fig. 11-56. Asimetría facial. En esta fotografía tomada desde atrás se aprecia cómo el mentón se encuentra desplazado hacia la derecha.



Fig. 11-57. Cicatriz. La flecha muestra la importante cicatriz, producto del traumatismo.





Fig. 11-58. Asimetría facial frente. El plano oclusal está angulado hacia la derecha.

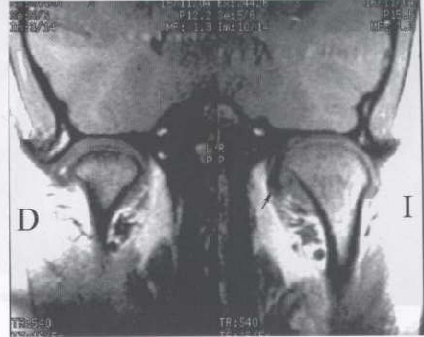


Fig. 11-61. RM coronal. La secuencia coronal de la resonancia magnética muestra el cóndilo derecho artroscóico muy reducido en tamaño y con un osteófito en su polo externo. El cóndilo derecho se presenta con características anatómicas normales. El disco articular se encuentra caído hacia adentro (flecha negra).

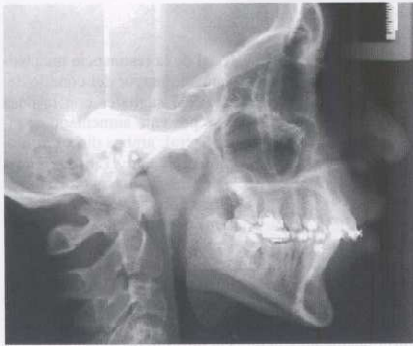


Fig. 11-59. Telerradiografía lateral. En esta telerradiografía lateral del cráneo se puede distinguir la discrepancia entre los bordes basales mandibulares derecho e izquierdo.

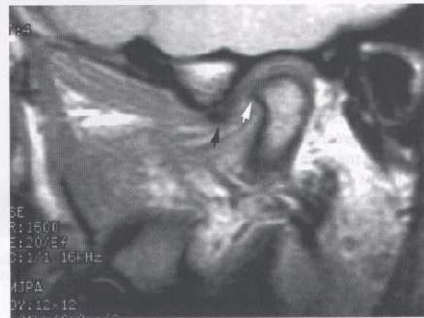


Fig. 11-62. RM derecha cerrada. La resonancia magnética sagital de la ATM derecha muestra un osteófito en el borde anterior del cóndilo (flecha blanca), y el disco se encuentra desplazado hacia el plano anterior (flecha negra).



Fig. 11-60. Intercuspidación máxima. La intercuspidación dentaria máxima demuestra cómo las piezas dentarias inferiores del lado derecho están "sumergidas" dentro del maxilar superior.



Fig. 11-63. RM izquierda cerrada. El cóndilo izquierdo tiene una anatomía normal, su borde anterior es redondeado; se hace difícil visualizar el disco articular, solo se distingue su borde anterior (flecha blanca).



Fig. 11-64. RM derecha abierta. En la ATM derecha durante la apertura bucal máxima el cóndilo no consigue reducir el desplazamiento discal.



Fig. 11-65. RM izquierda abierta. La secuencia sagital con la boca abierta demuestra la reducción del disco que se encontraba desplazado medialmente.

### CASO CLÍNICO 3

La causa que motivó la consulta de esta paciente de sexo femenino, de 20 años, era puramente estética. Su línea media facial estaba desplazándose en forma continua y progresiva hacia la izquierda. La intercuspidación dentaria máxima se presentaba con total ausencia de contactos dentarios del lado derecho; además, la línea media interincisiva inferior estaba desplazada 3 mm hacia la derecha en relación con la superior. Había un dolor leve a la palpación de la ATM derecha. La apertura bucal estaba restringida a 35 mm y la línea media se deflexionaba hacia la derecha. La telerradiografía lateral muestra una diferencia importante entre la basal mandibular derecha e izquierda. En la telerradiografía frontal se aprecia una longitud mayor de la rama ascendente mandibular

derecha. La secuencia coronal de la resonancia magnética muestra claramente un tamaño mayor del cóndilo derecho. En las imágenes por RM sagitales con la boca abierta el cóndilo derecho se presenta aumentado de tamaño con respecto al contralateral; ambos discos articulares están posicionados correctamente. La tomografía computarizada confirma la diferencia de tamaño, a la vez que muestra en detalle las anomalías anatómicas del cóndilo derecho. El centellograma muestra una zona "caliente" a la altura de la ATM derecha, la cual significa una hipercaptación del trazador radiactivo como consecuencia de un posible crecimiento de tipo blastomatoso. El diagnóstico clínico radiológico fue el de tumor benigno del cóndilo mandibular derecho. La paciente fue intervenida quirúrgicamente y la biopsia informó osteocondroma del cóndilo mandibular.



Fig. 11-66. Fotografía de frente. Fotografía de frente donde se puede apreciar la asimetría facial hacia la izquierda.





Fig. 11-67. Fotografía facial. Notable asimetría del borde inferior de la mandíbula.



Fig. 11-68. Oclusión. Intercuspidad dentaria máxima. Todo el sector derecho está en desoclusión. Falta de coincidencia entre las líneas medias interincisivas.

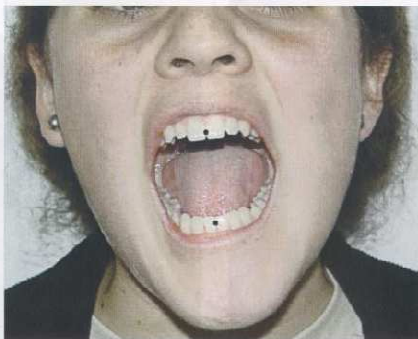


Fig. 11-69. Apertura bucal. La apertura bucal está limitada; nótese cómo se corrige el desfase de las líneas medias interincisivas como consecuencia de la deflexión de la apertura bucal hacia la derecha.

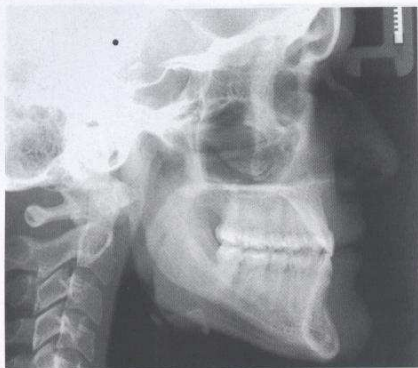


Fig. 11-70. Telerradiografía lateral. Amplia discrepancia entre la basal mandibular derecha e izquierda.

### CASO CLÍNICO 1

La paciente que motivó la consulta es una mujer de 20 años, con antecedentes de trauma facial cuando tenía 10 años, que provocó una fractura de la base del cráneo y una luxación de la articulación temporomandibular derecha, que se corrigió quirúrgicamente. Desde entonces, la paciente ha presentado una evolución de la rama ascendente de la rama secundaria.

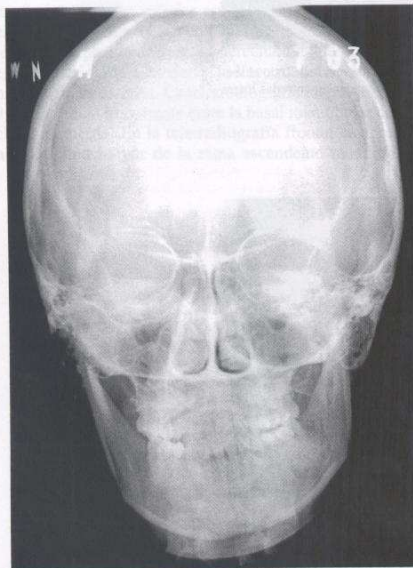


Fig. 11-71. Telerradiografía frontal. La rama ascendente del lado derecho es notablemente mayor que su contralateral.

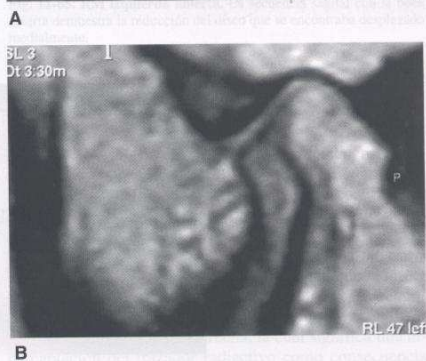


Fig. 11-72. Resonancia magnética sagital derecha e izquierda. A y B. Ambos discos articulares se encuentran posicionados correctamente. El cóndilo derecho presenta irregularidades en su anatomía; nótese una zona esclerótica en el borde posterosuperior. Su tamaño es mayor que el izquierdo.

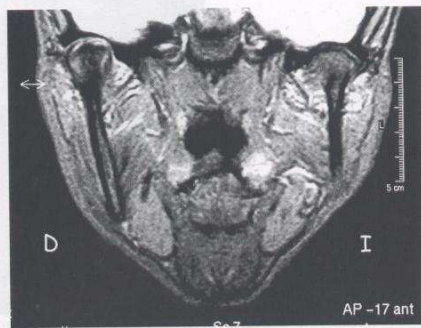


Fig. 11-73. Resonancia magnética coronal. En este corte coronal puro (no corregido) se puede apreciar con claridad la diferencia de tamaño anatómico entre las hemimandíbulas derecha e izquierda.





Fig. 11-74. Tomografía computarizada derecha e izquierda. A y B. Notable hiperplasia y alteración estructural del cóndilo derecho. El izquierdo se presenta con características normales.

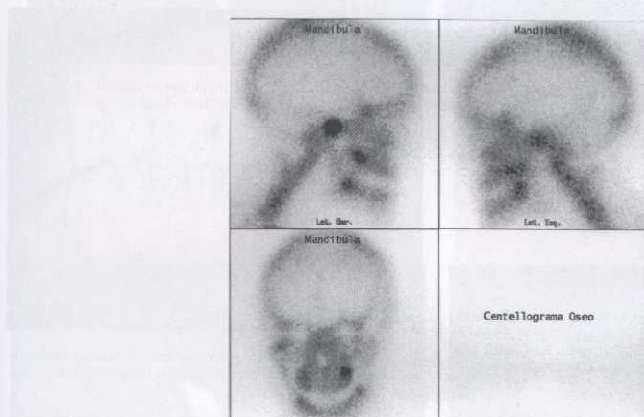


Fig. 11-75. Centellografía. La hipercaptación interna del trazador radiactivo (tecnecio 99 coloidal) sugiere, de acuerdo con la clínica y los estudios por imágenes, actividad blástica en la ATM derecha.

#### CASO CLÍNICO 4

Paciente de sexo femenino, de 58 años, que consulta por ruidos y trabas ocasionales en la ATM derecha. Historia de frecuentes cefaleas en la zona frontal de causa desconocida. Su apertura bucal era de 42 mm. Durante el examen de la musculatura, ambos maseteros presentaban dolor leve a la palpación. Reconoce actividad parafuncional diurna. Le han diagnosticado osteoartritis en la columna cervical. La paciente no era consciente de su notable asimetría facial;

el lado derecho de la cara era considerablemente más corto que el contralateral. El colapso de los tejidos faciales derechos le generaba un intertrigo en la comisura labial que facilitaba la proliferación de una lesión por *Candida*. En el análisis de la intercuspidad dentaria máxima se comprueba que solo ocluyen las piezas del lado derecho y que existe una separación visible a simple vista entre las piezas dentarias del lado izquierdo. Los estudios radiográficos confirmaron el diagnóstico clínico de osteoartritis de la ATM derecha, posiblemente de larga data.

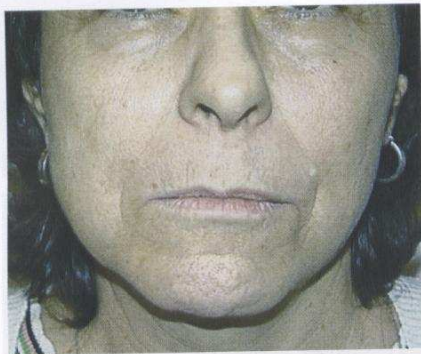


Fig. 11-76. Fotografía facial. Se aprecia con claridad la asimetría facial hacia el lado derecho. Curiosamente, la paciente nunca lo había notado.

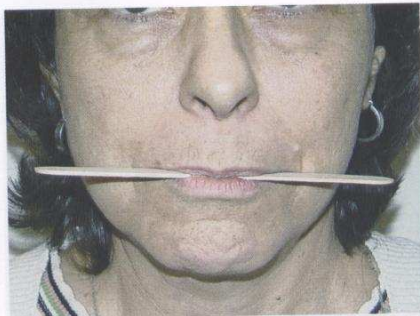


Fig. 11-77. Plano oclusal. Inclínación del plano de la oclusión hacia el lado afectado.



Fig. 11-78. Comisura labial. Intertrigo de la comisura labial que favorece el desarrollo de *Candida albicans*. Este repliegue se formó como consecuencia del colapso de los tejidos blandos faciales del lado derecho provocados por la regresión anatómica de la ATM derecha.



Fig. 11-79. Oclusión. Intercuspidación dentaria máxima; nótese la desoclusión de características macroscópicas que presentan las piezas dentarias del lado izquierdo.



Fig. 11-80. Radiografía panorámica. La radiografía panorámica demuestra claramente que la asimetría facial se debe a la diferencia anatómica entre el tamaño de ambos cóndilos.



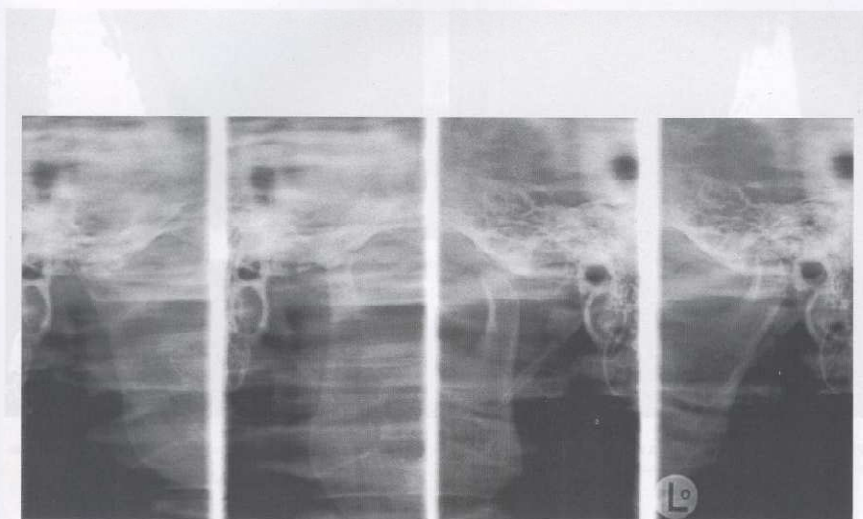


Fig. 11-81. Radiografía de ATM. La radiografía de la ATM con la boca abierta y cerrada muestra la alteración estructural del cóndilo derecho; también se aprecia una limitación de la traslación del cóndilo derecho durante la apertura bucal máxima en comparación con el izquierdo.

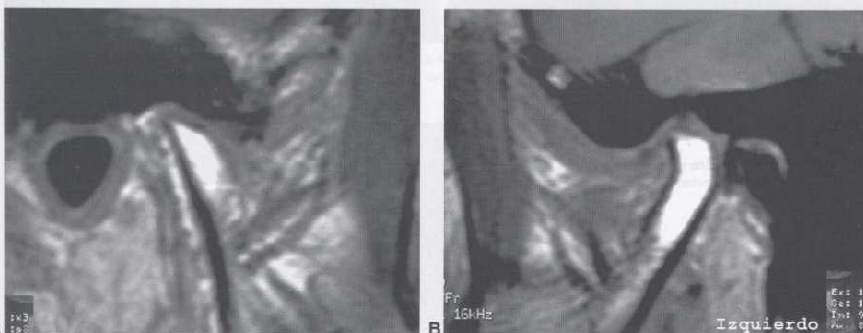


Fig. 11-82. RM sagital derecha e izquierda cerrada. A y B. La resonancia magnética en el plano sagital con la boca cerrada confirma la importante diferencia de tamaño entre ambos cóndilos. El derecho ha desaparecido y solo se visualiza el cuello del cóndilo.



Fig. 11-83. RM coronal derecha (A) e izquierda (B). Al igual que en la vista sagital, las coronales confirman la presencia de solo un escaso remanente anatómico del cóndilo derecho.



Fig. 11-84. Intercuspación máxima (frente). Fotografía de la oclusión dentaria donde se aprecian algunas piezas dentarias sin contactar con sus antagonistas.



Fig. 11-85. Intercuspación máxima (perfil). En esta fotografía de perfil se refleja el escaso desarrollo de la mandíbula.

### CASO CLÍNICO 5

Niña de 12 años que consulta por “dolor detrás de los ojos y cefaleas” de 2 años de duración. Interconsulta previa con oftalmología con resultados negativos. La apertura bucal estaba limitada a 35 mm y durante ella experimentaba dolor en ambos músculos maseteros. Durante la movilización de la mandíbula, la paciente percibe ruidos provenientes de ambas ATM.

La exploración clínica identificó varios músculos masticadores y ambas ATM sensibles a la palpación y ade-

más se registró un ruido crepitante en la ATM derecha durante la apertura bucal. La mandíbula mostraba escaso desarrollo y era retrognática, la intercuspación máxima no era estable y muchas piezas dentarias estaban en franca desoclusión.

El examen radiográfico convencional reveló una disminución anatómica importante de ambos cóndilos mandibulares. La centellografía detectó hipercaptación del trazador en ambas ATM, lo cual, de acuerdo con los datos clínico-radiográficos se interpretó como actividad osteoclástica. El diagnóstico fue de resorción condilar idiopática bilateral.





Fig. 11-86. Radiografía panorámica. La radiografía panorámica muestra ambos cóndilos mandibulares muy reducidos de tamaño.

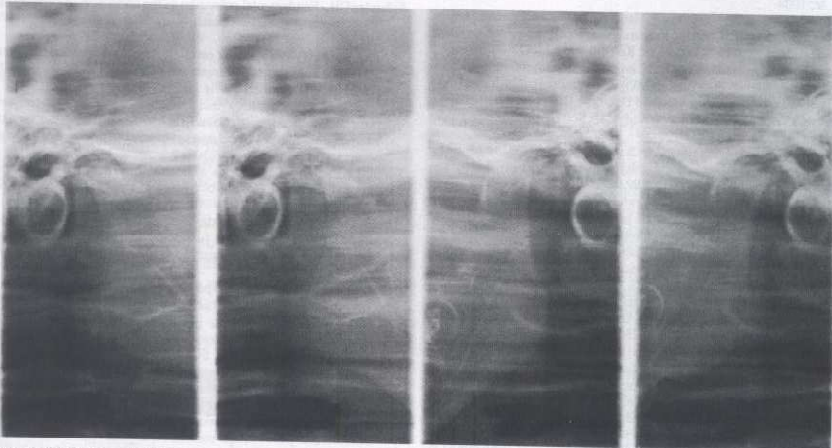


Fig. 11-87. Radiografía ATM. La radiografía lateral transcraneana de la ATM con la boca cerrada y con apertura confirma los datos obtenidos de la radiografía panorámica; además, se identifica una disminución en la traslación de ambos cóndilos.

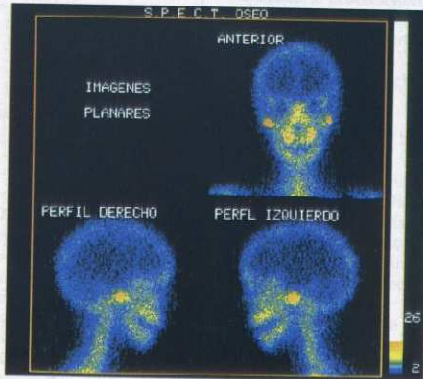


Fig. 11-88. SPECT. La SPECT identifica a ambas ATM como zonas activas, compatible con actividad osteoclástica.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Orofacial Pain (McNeill C, editor). Temporomandibular Disorders-Guidelines for Classification, Assessment, and Management; 2nd ed. Chicago: Quintessence; 1993.
- Baba K, Tsukiyama Y, Clark GT. Reliability, validity, and utility of various occlusal measurement methods and techniques. *J Prosthet Dent* 2000;83(1):83-9. Review.
- Baba K, Tsukiyama Y, Yamazaki M, Clark GT. A review of temporomandibular disorder diagnostic techniques. *J Prosthet Dent* 2001;86:184-94.
- Costen JB. Syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Annals of Otolaryngology and Laryngology* 1934;43:1-15.
- Dawson P. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Occlusal Problems. The CV Mosby Company; 1974.
- Echeverry Guzmán E. Neurofisiología de la oclusión. 1ª ed. Monserrate; 1984.
- Habets L, Bezuur JN, Van Ooij CP, Hanson TL. The orthopantomogram, as aid in diagnosis of temporomandibular joint problems. The factor of vertical magnification. *J Oral Rehabil* 1987;14:475-80.
- Hirata R, Hernandez B, King GJ. Longitudinal study of signs of temporomandibular disorders (TMD) in orthodontically treated and nontreated groups. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1992;101:35-40.
- Isberg A. Temporomandibular joint dysfunction. A practitioner guide. Isis Medical Media; 2001.
- Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J. Quantitative surface EMG of pericardial muscles. Reproducibility and variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:1-9.
- Katzberg RW, Tallents RH, Hayakawa K, Miller TL, Goske MJ, Wood BP. Internal derangement of the temporomandibular joint: findings in the pediatric age group. *Radiology* 1985;154:125-7.
- Kaut C. MRI workbook for technologists. Raven Press; 2000.
- Laskin DM. Etiology of the myofascial pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 1969;79:148-53.
- McCollum BB. Considering the mouth as a functioning unit as the basis of a dental diagnosis. *J Soc Acad Dent Assoc* 1938;5:268-76.
- McCollum BB. Fundamentals involved in prescribing restorative dental remedies. *Dent Items Interest* 1939;61:522-33.
- McHarris WH. Occlusal TMJ Dysfunction. Resolution before reconstruction. *Journal of European Academy of Gnatology* 1974.
- McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka T. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. *J Am Dent Assoc* 1990;120:235-63.
- Oakeson JP. Bell's Orofacial Pains. 5th ed. Quintessence Publishing Co, Inc; 1995.
- Paesani D, Westesson PL, Hatala MP, Tallents RH, Brooks SL. Accuracy of clinical diagnosis for TMJ internal derangement and arthrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:360-63.
- Paesani D, Westesson PL, Hatala MP, Tallents RH, Kurita K. Prevalence of temporomandibular joint internal derangements in patients with craniomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1992;101:41-7.
- Paesani DA, Tallents RH, Murphy WC, Hatala MP, Proskin HM. Evaluation of the reproducibility of rest activity of the anterior temporal and masseter muscles in asymptomatic and symptomatic temporomandibular subjects. *J Orofac Pain* 1994;8(4):402-6.
- Parlett K, Paesani D, Tallents RH, Hatala MP. Temporomandibular joint axiography and MRI findings: a comparative study. *J Prosthet Dent* 1993;70(6):521-31.
- Posselt U. The physiology of occlusion and rehabilitation. DA Davis Co; 1962.
- Ramfjord S. Diagnosis of traumatic temporomandibular joint arthritis. *J Cal Dent Assoc Nevada Dent Soc* 1956;32:300.
- Sadowsky C, BeGole EA. Long-term status of temporomandibular joint function and functional occlusion after orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1980;78(2).
- Schuyler CH. Fundamental principles in the correction of occlusal disharmony, natural and artificial. *J Am Dent Assoc* 1935;22:1193-202.
- Slavicek R, Dr. Rudolf Slavicek on clinical and instrumental functional analysis for diagnosis and treatment planning. Part 1. Interview by Dr. Eugene L. Gottlieb. *J Clin Orthod* 1988;22(6):358-70.
- Solberg WK. Epidemiology, incidence, and prevalence of temporomandibular disorders: a review. The president's conference on the examination, diagnosis and management of temporomandibular disorders. *Am Dent Assoc* 1983;30-9.
- Stallard H, Stuart CE. Concepts of occlusion: What kind of occlusion should recusped teeth be given? *Dent Clin North Am* 1963;Nov:591-606.
- Stringert HG, Worms FW. Variations in skeletal and dental patterns in patients with structural and functional alterations of the temporomandibular joint: A preliminary report. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1986;89:285-97.
- Tasaki M, Westesson PLW. Temporomandibular joint: diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging. *Radiology* 1993;186:723-9.
- Tronje G. Image distortion in rotational panoramic radiography. 1982 Thesis University of Umea, Sweden.
- Westesson PL, Rohlin M. Diagnostic accuracy of double-contrast arthromography of the temporomandibular joint: correlation with postmortem morphology. *Am J Neuroradiol* 1984;5:463-8.
- Widmalm SE, Westesson PL, Brooks SL, Hatala MP, Paesani D. Temporomandibular joint sounds: correlation to joint structure in fresh autopsy specimens. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1992;101(1):60-9.
- Zimmerman AA. An evaluation of Costen's syndrome from an anatomic point of view. En: Sarnet BG, editor. Temporomandibular joint Springfield: Charles C Thomas. p. 82-110.



## 12

## Virosis

## INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes infecciosos que se caracterizan por su pequeño tamaño, por tener una estructura elemental y un mecanismo especial de replicación y por ser parásitos intracelulares obligados.

Su estructura química se conoce desde 1933 y se sabe que está constituida por ácidos nucleicos y proteínas. Tienen un solo tipo de ácido nucleico: DNA o RNA.

Una partícula viral está constituida por el ácido nucleico, protegido por una cubierta proteica denominada cápside, y en algunos casos por una envoltura de composición lipoproteica. La partícula viral completa e infectiva se denomina virión (cuadro 12-1).

Cuadro 12-1. Estructura de un virión

Nucleoide o	DNA	{	Información genética
	RNA		
Nucleocápside		{	Infectividad
Cápside	Proteínas	{	Protección del nucleoide
Envoltura	Lipoproteínas	{	Unión a receptores celulares
		{	Determinantes antigénicos

El ácido nucleico, que tiene la información genética y la capacidad de inyectar, constituye el nucleoide y junto con las proteínas de la cápside forma la nucleocápside o core.

La cápside se encuentra constituida por capsómeros que están formados por subunidades llamadas protámeros. Tiene la función de proteger al ácido nucleico, presentar estructuras que les permitan a los virus adherirse a los receptores de membranas de las células que infectan y, además, de actuar como compuestos antigénicos que estimulan la respuesta inmunológica del huésped.

Los virus constituidos por los elementos descritos se

denominan desnudos y son resistentes a la desecación y a los solventes de lípidos.

Algunos virus tienen por fuera de la cápside una envoltura lipoproteica y debido a ello se denominan virus envueltos. Estos son muy sensibles a los solventes de lípidos como el éter y las sales biliares. En la envoltura hay glucoproteínas que son antígenos virales. En los virus envueltos, las estructuras que permiten la unión del virus a las células blanco se hallan en la envoltura. En general, las funciones de la envoltura son similares a las de la cápside.

Por el hecho de estar constituidos por una estructura relativamente simple que carece de los constituyentes elementales para el crecimiento y la replicación, los virus son parásitos intracelulares obligados. Necesitan de los sistemas enzimáticos productores de energía o para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, y de las células que parasitan para lograr el objetivo de su replicación.

En general, la infección viral se produce a través de una serie de etapas que comprenden la **adhesión** del virus a la membrana de la célula huésped por la unión de una o más proteínas de la envoltura o cápside a receptores específicos de membrana, la **penetración** y la **descapsidación** con la **liberación** del ácido nucleico viral, la **integración** al material genético celular y la **transcripción**, que generará la **replicación** y la **síntesis** de proteínas virales, que luego sufrirán un proceso de **armado**, **maduración** y **liberación** de nuevos virus.

## FAMILIA HERPESVIRIDAE

Es una familia de virus DNA, grandes y envueltos. Hay alrededor de 100 miembros de la misma maduración e infectan a una gran variedad de representantes del reino animal (cuadro 12-2). Hasta la actualidad se reconocen ocho herpesvirus humanos y uno de los monos, el herpesvirus B, que en condiciones especiales ha infectado al hombre.

1. Virus herpes simple tipo 1
2. Virus herpes simple tipo 2
3. Virus varicela-zoster
4. Virus de Epstein-Barr
5. Citomegalovirus
6. Herpesvirus humano 6

**Cuadro 12-2. Clasificación de los virus en familias**

Virus con DNA				
Familia	Virión		Envoltura	Ejemplo de patología
	Forma	Tamaño		
Poxviridae	Ladrillo	250 nm	Sí	Molusco contagioso
Herpetoviridae	Esférica	100 nm	Sí	Herpes simple
Adenoviridae	Icosaédrica	80 nm	No	Conjuntivitis folicular
Papovaviridae	Esférica	50 nm	No	Verruga vulgar
Hepadnaviridae	Esférica	42 nm	Sí	Hepatitis B
Parvoviridae	Esférica	20 nm	No	Eritema infeccioso
Virus con RNA				
Reoviridae	Esférica	70 nm	No	Diarreas
Picornaviridae	Icosaédrica	27 nm	No	Herpangina
Caliciviridae	Esférica	37 nm	No	Diarreas
Orthomyxoviridae	Esférica o filamentosa	100 nm	Sí	Influenza
Bunyaviridae	Esférica	90 nm	Sí	Cuadro febril
Arenaviridae	Pleomórfica	50-200 nm	Sí	Fiebre hemorrágica
Paramyxoviridae	Esférica o filamentosa	200 nm	Sí	Parotiditis
Rhabdoviridae	Bala	70-180 nm	Sí	Rabia
Filoviridae	Filamentosa	80 nm	Sí	Fiebre hemorrágica
Togaviridae	Esférica	60 nm	Sí	Rubéola
Coronaviridae	Esférica	100 nm	Sí	Infección respiratoria aguda
Retroviridae	Esférica	90 nm	Sí	SIDA
Flaviviridae	Esférica	50 nm	Sí	Dengue

**7. Herpesvirus humano 7****8. Herpesvirus humano 8****Virus simiano. Herpesvirus B**

Según la organización y la homología de su genoma, el espectro de huéspedes y otras propiedades biológicas, se clasifican en tres subfamilias (cuadro 12-3).

El herpesvirus simiano B pertenece a la subfamilia de Alfaherpesvirinae.

Estos virus, en general, presentan la particularidad de producir en los seres humanos **primoinfecciones**, pasar a

un estado de **latencia** y, cuando las circunstancias lo propician, generar **recurrencias**.

En cuanto a la patogenia, inducen enfermedad de tres formas: **destruyendo directamente los tejidos, provocando respuestas inmunopatológicas o facilitando la transformación neoplásica**.

**Herpesvirus humano 1**

Es el miembro de esta familia que genera la infección más prevalectante en la zona bucal.

La transmisión se produce por el contacto íntimo de la persona susceptible con la que elimina virus por saliva o lesiones bucales. El virus se inactiva rápido a temperatura ambiente, lo cual hace difícil la transmisión indirecta. La infección inicial provoca una replicación viral que invade las terminaciones nerviosas sensitivas y la nucleocápside del virus es transportada por los axones hacia el cuerpo de las células nerviosas que constituyen el ganglio sensitivo. En el caso del HSV1 es el ganglio de Gasser. Allí permanece en estado de latencia hasta que algún estímulo pueda reactivarlo. El HSV1 se adquiere más tempranamente que el HSV2. Es posible detectar HSV2 en la zona bucal cuando se practica sexo oral. Las reactivaciones de estos virus son mucho más frecuentes en sus sitios de origen. Los pacientes inmunocomprometidos tienen reactivaciones más frecuentes y más graves. Es importante señalar que existe reactivación subclínica de los virus herpéticos 1 y 2, como lo atestiguan las recuperaciones virales y los contagios sin presencia de lesiones

**Cuadro 12-3. Familia Herpetoviridae**

Subfamilias	Géneros	Miembro
Alfaherpesvirinae	Simplexvirus	HSV 1
		HSV 2
	Varicellovirus	HHV 3 (VZV)
Betaherpesvirinae	Citomegalovirus	HHV 5 (CMV)
	Roseolovirus	HHV 6
		HHV 7
Gammaherpesvirinae	Linfocriptovirus	HHV 4 (EBV)
	Rhadinovirus	HHV 8

clínicas cuando

La p  
te en e  
los 2 y  
cencia  
sos oc  
forma  
titis he

Esta  
cias y  
formac

la infe  
ticulari

tan en  
durante

dar lug  
las ves  
producc

sión p  
amarill

A vece  
ruptura

las ves  
su dur

tras se  
lesione

su per  
el trau

inmed  
realiza

memb  
la boc

sentar  
cinada

ramill  
la mu

mucos  
ginal

Fig. 1  
que cu



clínicas. No obstante, se recuperan muchos más virus cuando existen lesiones.

La primoinfección se produce de manera preponderante en etapas tempranas de la vida, por lo habitual entre los 2 y los 8 años, aunque puede observarse en la adolescencia y en adultos jóvenes. En más del 95% de los casos ocurre en forma subclínica. Cuando se produce en forma clínica, el cuadro se conoce como **gingivostomatitis herpética primaria aguda**.

Esta afección se caracteriza por inflamación de las encías y de la mucosa bucal. De inmediato se produce la formación de las lesiones elementales características de la enfermedad, que son las vesículas. Éstas tienen la particularidad de agruparse en ramilletes. Cuando se asientan en la piel de los labios, suelen mantenerse como tales durante un tiempo, a veces días, para después romperse y dar lugar a la lesión elemental secundaria a la ruptura de las vesículas, que es la erosión, cubierta por una costra, producto de la desecación del contenido líquido de la lesión primaria (fig. 12-1). Habitualmente son de color amarillento, pues el contenido de las vesículas es seroso. A veces pueden ser serohemáticas o hemáticas puras si la ruptura de la basal ocasiona la salida de sangre. Cuando las vesículas se asientan en la semimucosa de los labios, su duración es más corta y también terminan en las costras serosas, serohemáticas o hemáticas. En el caso de las lesiones intrabuccales, la observación de las vesículas en su período de estado es prácticamente imposible porque el trauma masticatorio o del habla hace que se rompan de inmediato. En estos casos, el diagnóstico clínico debe realizarse a través de las erosiones cubiertas por pseudomembranas que son el equivalente de las costras fuera de la boca. Estas erosiones tienen la particularidad de presentarse de distintos tamaños, con bordes irregulares, circinados, policíclicos, porque provienen de la ruptura de un ramillete de vesículas. Pueden verse en cualquier sector de la mucosa oral, a diferencia de las aftas que respetan las mucosas reforzadas, como el dorso lingual, la encía marginal y el paladar duro (figs. 12-2 y 12-3). La gingivitis es



Fig. 12-1. Primoinfección herpética. Costras serosas y serohemáticas que cubren las erosiones postruptura de las vesículas.



Fig. 12-2. Primoinfección herpética. Lesiones en el dorso de lengua, muy dolorosas.



Fig. 12-3. Primoinfección herpética. Mucosa palatina afectada por las clásicas erosiones con bordes policíclicos.



Fig. 12-4. Primoinfección herpética. La gingivitis es un signo importante.

un signo muy prevaleciente en la primoinfección, que se manifiesta por encías rojas, tumefactas, a veces sangrantes, con erosiones o sin ellas (figs. 12-4 y 12-5). El cuadro se acompaña de mucho dolor, adenopatías, decaimiento general y no es infrecuente la fiebre. El niño se niega a comer y la irritabilidad es una de las consecuencias lógicas. La candidiasis es una infección agregada frecuente (fig. 12-6).



Fig. 12-5. Primoinfección herpética. Sobre la gingivitis también suelen observarse erosiones secundarias a las vesículas.



Fig. 12-6. Primoinfección herpética. Dorsal lingual con las erosiones herpéticas asociadas con candidiasis.

Esta afección es autolimitante. Dura entre 10 y 14 días y se cura dejando una inmunidad relativa. Ésta no impide la aparición de recidivas en determinadas circunstancias.

Estos nuevos episodios se conocen como **herpes recidivantes o recurrentes**. Se caracterizan por la presentación de un cuadro menos notable en cuanto a su repercusión general que la primoinfección. El más frecuente es el herpes labial, el cual presenta el ramillete de vesículas en la semimucosa de los labios y a menudo toman la piel de éstos (figs. 12-7 y 12-8). También es habitual encon-

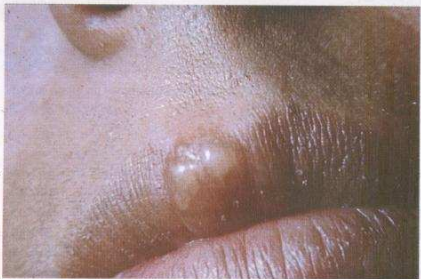


Fig. 12-7. Herpes recurrente. Vesículas en la semimucosa del labio superior.

trar recidivas intrabucuales con las características erosiones cubiertas por pseudomembranas (figs. 12-9 a 12-12). Las causas más frecuentes de las recurrencias son la exposición al sol, los estados de depresión inmunitaria, los traumas por tratamientos odontológicos, los estados febriles, los trastornos gastrointestinales y los períodos menstruales. El diagnóstico clínico es concluyente en la mayoría de los casos.

La terapéutica es a base de aciclovir. En los pacientes inmunocompetentes adultos, la dosis es de 1.200 a 1.600 mg diarios. En los niños es de 600 a 800 mg diarios. \*Ver cap. 5

## Herpesvirus humano 2

Los cuadros de primoinfección y de recurrencias por lo común ocurren en la zona de los genitales, que es el sitio de localización de este virus. Sin embargo, la práctica de sexo oral permite su hallazgo en la zona bucal, con lo que se produce un intercambio de los sectores anatómicos. La clínica es similar y la terapéutica también.

## Herpesvirus humano 3. Varicela-zoster

Este virus se caracteriza por producir varicela en los niños (el 90% de los casos ocurre antes de los 13 años) y como recurrencia, en la edad adulta, el zoster.

La varicela es una enfermedad que hasta hace unos años tenía una alta prevalencia en los niños. Hoy ya se cuenta con una vacuna muy eficaz que está disminuyendo en forma notoria esa situación en los países que la van incluyendo en sus programas de vacunación.

Se manifiesta con alteraciones cutáneas que consisten en maculopápulas, vesículas y costras en distintos estadios de evolución. Aparecen en el tronco y en la cara para extenderse en forma centrípeta hacia otros sectores del cuerpo. La cavidad oral puede ser asiento de vesículas, que se observan a través de la lesión evolutivamente secundaria a ellas: la erosión. Estas alteraciones se acompañan de fiebre (37,5 a 39,5°C) durante 3 a 5 días, malestar general, prurito, anorexia e indiferencia. En general es una afección de curso benigno y suele resolverse en 15 a 20 días. Es una enfermedad muy contagiosa que ocasiona epidemias, por lo general hacia finales del invierno y comienzos de la primavera.



Fig. 12-8. Herpes recurrente. Vesículas y costras mieliséricas en la piel y la semimucosa del labio.





Fig. 12-9. Herpes recurrente. Ramillete de erosiones en la mucosa del labio superior.



Fig. 12-10. Herpes recurrente. Erosiones en el reborde desdentado y en la mucosa del carrillo.



Fig. 12-11. Herpes recurrente. Erosiones palatinas.

La recidiva del virus genera una afección más localizada, denominada herpes zoster; vulgarmente se conoce con el nombre de culebrilla. El virus se reactiva en sus santuarios, que son los ganglios sensitivos, y provoca una erupción vesiculosa unilateral con distribución dermatomérica. Los dermatomas más afectados son los lumbares y los torácicos. Cuando se afecta el nervio trigémino, la rama más común es la oftálmica, pero no es infrecuente observarlo en la maxilar superior y la mandibular (figs. 12-13 a 12-16). Suele manifestarse ante una situación que



Fig. 12-12. Herpes recurrente. Recidiva herpética palatina por erupción de un premolar.

comprometa la inmunidad, como algunos cánceres, en especial los linfomas y las leucemias, de ahí su ubicación como afección paraneoplásica. Desde la aparición del SIDA también se ve con frecuencia asociado con él. Fuera del SIDA, es habitual observarlo en personas de más de 50 años. Cuando ocurre en adolescentes HIV negativos, se debe a que padecieron varicela intrauterinamente o en los primeros días de vida.

La signosintomatología de esta afección se caracteriza por un dolor en general ardiente en el dermatoma correspondiente. Luego aparecen algunos eritemas sobre los cuales con rapidez se constituyen las vesículas; éstas, al ir rompiéndose, dan lugar a costras y luego dejan como secuelas manchas melánicas o no cromáticas y, a veces, atrofas. Por último suele instalarse una neuralgia muy molesta y persistente que puede durar meses o años, conocida como neuralgia posherpética. Es de destacar como un rasgo fundamental en esta afección la unilateralidad de su signosintomatología. Esto hace que en el herpes zoster del maxilar superior aparezca afectado medio paladar y el otro sano por completo. En la afección mandibular se observa media lengua con lesiones y la otra mitad, sana.

Cuando se afecta el ganglio geniculado, se observa un cuadro, conocido como síndrome de Ramsay-Hunt, de dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, parálisis facial homolateral y pérdida del sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del lado afectado.

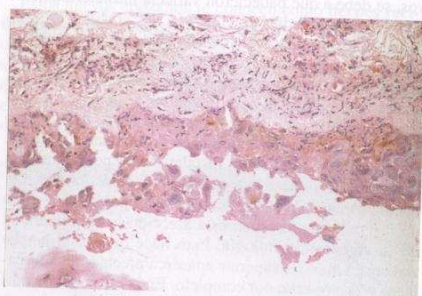
El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir constituyen la medicación de elección. Estudios sobre gran can-



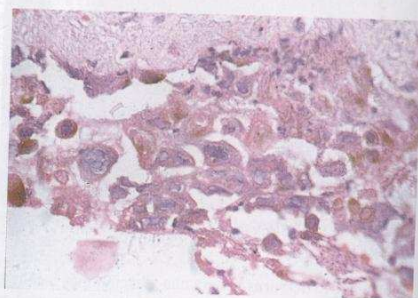
Fig. 12-13. Herpes zoster. Afección de la rama maxilar superior del trigémino.



A



B



C

Fig. 12-14. A. Herpes zoster. Observarse cómo medio paladar está afectado y la otra mitad se encuentra sana. B. HE x200. Mucosa pavimentosa con cambios desintegrativos del epitelio de cubierta, con células que han perdido la cohesión intercelular y discretos infiltrados linfocitos en el corion. Algunas células del epitelio muestran polinucleación. C. HE x400. A mayor aumento es posible apreciar el efecto citopático viral, con polinucleación, presencia de algunos núcleos grandes, polioblados, o inclusiones nucleares, con palidez de la tinción nuclear, vinculada a homogeneización de la cromatina. Imagen de sospecha de contaminación viral en un paciente inmunodeprimido con infección por el virus varicela-zoster.





Fig. 12-15. Herpes zoster. Afección de la rama mandibular del trigémino.



Fig. 12-16. Herpes zoster. Nótese cómo media lengua está afectada y la otra mitad se encuentra sana.

tividad de casos alertan sobre la importancia de iniciar el tratamiento con aciclovir lo más temprano posible como alternativa para disminuir la posibilidad de neuralgia posherpética. \*Ver cap. 5.

#### Herpesvirus humano 4. Virus de Epstein-Barr

Este herpesvirus es de distribución mundial. Produce una infección frecuente, que en la infancia en general es subclínica. Es el agente causal de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, observada con mayor frecuencia en la adolescencia y en la edad adulta temprana. Se asocia con algunos cánceres como el linfo-

ma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, aunque aún se está tratando de dilucidar su relación causal con ellos.

Se han hallado anticuerpos dirigidos contra el virus de Epstein-Barr en todas las poblaciones sin diferencias entre sexos, aunque en algunos estudios las mujeres se posibilitan 2 años antes que los varones. Según algunos trabajos, las poblaciones con nivel socioeconómico bajo sufren seroconversión en gran escala más temprano que las sociedades de mayor desarrollo. Por condiciones inherentes a la capacidad reactiva del sistema inmunitario, en la infancia es común que la infección tenga una evolución subclínica y que la mononucleosis infecciosa clínicamente manifiesta se produzca con más frecuencia en las poblaciones en las que la exposición primaria al virus se demora hasta la segunda década de la vida. También quedó demostrado que la mononucleosis infecciosa con prueba heterófila positiva se producía en personas sin anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y que se acompañaban de seroconversión contra el EBV. En estos estudios se demostró además la infección subclínica y la existencia de un 20% de casos de mononucleosis infecciosa con anticuerpos no heterófilos que en su mayoría corresponden a infección por citomegalovirus.

En los pacientes que han padecido mononucleosis por EBV el virus puede hallarse en la bucofaringe hasta 18 meses después de la recuperación clínica.

En el 10 a 20% de los adultos sanos normales el virus puede cultivarse a partir de los lavados faríngeos. También puede hallarse en el 50% de los trasplantados renales y en mayor proporción en pacientes graves con leucemias y linfomas. Alrededor del 50% de los homosexuales HIV positivos eliminan EBV en las secreciones bucofaringeas.

Por su labilidad, el virus no puede recuperarse del ambiente ni de fomites. Es de baja transmisibilidad y la mayoría de los contagios se producen por contacto íntimo entre individuos susceptibles y personas que eliminan el virus en forma asintomática. Entre los adolescentes y los adultos jóvenes puede verse facilitado por el beso, de ahí la denominación de enfermedad del beso con que también se designa.

El contagio puede producirse también por transfusión sanguínea y luego de cirugías cardíacas a cielo abierto como síndrome posbomba de perfusión, aunque la mayoría de estas mononucleosis infecciosas son producidas por citomegalovirus.

Puede diseminarse entre individuos susceptibles dentro de la familia.

El cuadro clínico de la enfermedad se caracteriza por la tríada de angina, fiebre y adenopatías. El comienzo puede ser súbito, pero es frecuente que el paciente presente síntomas prodrómicos con escalofríos, sensación febril, sudores, anorexia y malestar general. Un síntoma frecuente aunque no exclusivo es la pérdida del gusto por el cigarrillo. Puede haber mialgias y plenitud abdominal. Los síntomas más frecuentes de esta enfermedad son la angina, el malestar general y la cefalea. Los signos más significativos lo constituyen la linfadenopatía, la faringitis, la fiebre y la esplenomegalia. Las adenopatías cervicales se presentan en el 80 a 90% de los casos y se caracterizan por ser simétricas y de mayor prevalen-

**Cuadro 12-4. Manifestaciones de la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr**

**Triada clínica**

Fiebre

Angina

Linfadenopatía

**Hematológicas**

Más del 50% de células mononucleares

Más del 10% de linfocitos atípicos

**Serológicas**

Aparición transitoria de anticuerpos heterófilos

Aparición permanente de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr

cia posterior, pero no son infrecuentes las submentonianas y pueden acompañar a compromisos axilares e inguinales. Los ganglios se presentan móviles, sin dolor espontáneo y con molestias leves a la palpación. Intrabucalmente, no es infrecuente hallar alguna lesión aftoide y petequias palatinas. Las amígdalas agrandadas y la faringe eritematosa suelen completar el cuadro (figs. 12-17 a 12-20) (cuadro 12-4).



Fig. 12-17. Mononucleosis infecciosa. Adenopatía.



Fig. 12-18. Mononucleosis infecciosa. Lesiones aftoides en la mucosa oral.

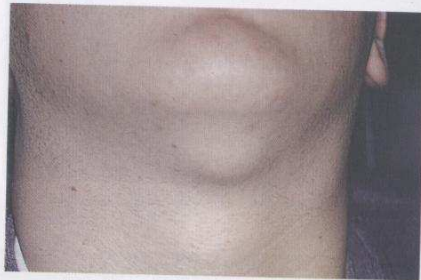


Fig. 12-19. Mononucleosis infecciosa. Adenopatía.



Fig. 12-20. Mononucleosis infecciosa. Lesiones aftoides en la úvula.

Los anticuerpos heterófilos están constituidos por aglutininas de eritrocitos de oveja (originalmente descritos por Paul y Bunnell), hemolisinas de eritrocitos vacunos y anticuerpos aglutinantes de eritrocitos de caballo, cabra y camello. Pueden demostrarse al comienzo de la enfermedad o aparecer en etapas posteriores de la evolución. \*Ver cap. 5.



Las complicaciones pueden ser:

- Hematológicas
- Rotura esplénica
- Neurológicas
- Hepáticas
- Renales
- Cardíacas
- Pulmonares
- Muerte

El tratamiento es sintomático y casi la totalidad de los pacientes se recuperan sin secuelas.

### Herpesvirus humano 5. Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es el virus más grande que infecta al ser humano. Se ha encontrado positividad serológica en alrededor del 65% de la población urbana de las grandes ciudades de los Estados Unidos y en casi el 100% en África. Presenta un espectro patológico muy variable y puede producir infección con ausencia de enfermedad, síndrome de CMV congénito de los neonatos, a menudo fatal, cuadros mórbidos de gravedad variable en inmunodeprimidos receptores de trasplantes renales, hepáticos, pulmonares, cardíacos y de médula ósea y en pacientes HIV positivos. Las lesiones bucales no son muy frecuentes y solo en estos últimos pacientes aparecen algunos casos de interés. No obstante, es un virus para tener en cuenta en virtud de la creciente cantidad de pacientes con inmunodepresión que debemos asistir.

La latencia de este virus todavía no está esclarecida por completo, pero los polimorfonucleares, los linfocitos T, el tejido endotelial vascular, las células epiteliales renales y las células de las glándulas salivales pueden constituir santuarios para el CMV donde persiste sin replicarse o lo hace con lentitud. Desde este estado latente, la reactivación puede sobrevenir como consecuencia de inmunodepresión, otra enfermedad o el uso de agentes quimioterapéuticos. Pueden producirse reinfecciones, como lo demuestran pacientes con SIDA portadores de varias cepas distintas de CMV.

### Mononucleosis por CMV

El 80% de las mononucleosis son producidas por el EBV y el 20% restante, en su gran mayoría, por el CMV.

El cuadro se presenta con fiebre, linfadenopatía y linfocitosis relativa. La prueba de aglutinación heterófila es negativa, lo cual la diferencia de la mononucleosis infecciosa por EBV. Otro rasgo diferencial es la escasa cantidad de signos clínicos, como la angina, amígdalas agrandadas y con exudados, esplenomegalia. En la mononucleosis infecciosa por CMV, el cuadro es más sistémico, con predominio de fiebre, por lo que se denomina tifoideo.

Hematológicamente se distingue una linfocitosis relativa, donde más del 50% de los leucocitos periféricos son linfocitos y el 10% de éstos o más son atípicos con núcleos anormales y formación de rosetas alrededor de los glóbulos rojos.

La fiebre y las alteraciones leves de la función hepática son características comunes.

El beso, las relaciones sexuales y las transfusiones sanguíneas parecen ser las fuentes de contagio más claras, aunque a veces resulta difícil precisarlas.

En las mononucleosis infecciosas inducidas por CMV y EBV pueden aparecer aberraciones inmunológicas transitorias, como factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, actividad anticomplemento, crioaglutininas y crioaglobulinemia mixta.

Entre las complicaciones asociadas con las mononucleosis infecciosas por CMV se encuentran la neumonía intersticial, la hepatitis, el síndrome de Guillain-Barré, la meningoencefalitis, la miocarditis, la trombocitopenia, la anemia hemolítica y las erupciones cutáneas.

### Citomegalovirus en el SIDA

Se ha observado coinfección en más del 90% de los homosexuales varones con HIV. Un recuento de 100 CD4 por mm<sup>3</sup> o menos representa un riesgo significativo para el desarrollo de enfermedad grave por CMV. \*Ver cap. 5.

En estos pacientes pueden observarse:

Retinitis

Alteraciones en el SNC

Polirradiculopatía  
Mononeuritis múltiple  
Neuropatía periférica dolorosa  
Manifestaciones en el tracto gastrointestinal  
Úlceraciones esofágicas  
Úlceraciones orales  
Colitis  
Pancreatitis aguda  
Colecistitis  
Estenosis papilar  
Colangitis esclerosante

La retinitis es la más frecuente y temida de estas afecciones, ya que puede llevar a la pérdida de la visión en el ojo afectado.

En el tracto gastrointestinal, las ulceraciones esofágicas y las colitis con diarreas acuosas, copiosas y súbitas, a veces con perforación y gangrena del colon, son complicaciones importantes y de relativa frecuencia.

Desde el punto de vista estomatológico resultan interesantes de destacar las ulceraciones orales. Por lo general suceden a la retinitis y a las ulceraciones esofágicas o aparecen en forma simultánea con éstas. Se presentan como ulceraciones múltiples, dolorosas, con bordes netos pero irregulares, cubiertas en general por pseudomembranas espesas, muy dolorosas, que ocasionan serias dificultades para la alimentación. Clínicamente suelen diagnosticarse como herpes simple. El hecho de que aparezcan de inmediato a la retinitis o a las ulceraciones esofágicas con diagnóstico confirmado ayuda a pensar en este cuadro. La terapéutica es a base de ganciclovir; el aciclovir que se indica pensando en herpes simple es inútil.

### CMV en trasplantados

La inmunodepresión medicamentosa inducida en receptores de trasplantes predispone a enfermedad por CMV. Ésta es directamente proporcional a la intensidad



de la supresión inmunitaria. Su aparición y su gravedad también se relacionan con la medicación utilizada y con el tipo de trasplante.

En cuanto a los medicamentos inmunodepresores:

- Reactivan el CMV
  - Ciclofosfamida
  - Azatioprina
  - Infusión antisuero OKT3

No favorecen

- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Corticoides solos

Debemos aclarar que los corticoides solos no favorecen la reactivación del CMV pero actúan en forma sinérgica con otros fármacos.

En cuanto al tipo de trasplante, cabe destacar que la complicación infecciosa por CMV más importante en los de médula ósea es la neumonía intersticial, en el trasplante hepático es la hepatitis y en los renales se presenta un cuadro constituido por fiebre, leucopenia, linfocitosis, hepatoesplenomegalia, mialgias y artralgias. La infección por CMV puede provocar el rechazo del órgano. El ganciclovir parece ser un excelente preventivo de la infección por CMV en trasplantados hepáticos, renales y de médula ósea.

### Herpesvirus humano 6

Se trata de un virus linfotrópico de reciente descubrimiento. Estudios epidemiológicos ponen en evidencia que se adquiere en una etapa muy temprana de la vida, por lo general en el primer año. Parecería que el principal factor de contagio es la saliva de la madre. Se considera que es el agente causal del exantema súbito (roséola infantil, sexta enfermedad). Es una afección de los lactantes que empieza con 2 o 3 días de fiebre elevada, síntomas respiratorios altos, a veces adenopatía cervical. Al disminuir la fiebre aparece un exantema difuso maculoso o maculopapuloso clásico. La evolución en general es benigna, pero las convulsiones por la fiebre alta, la meningitis y la encefalitis son complicaciones posibles.

También se ha responsabilizado a este virus de cuadros de fiebre infantil, encefalitis, convulsiones, mononucleosis infecciosa, hepatitis, neumonía postrasplante, escleriosis múltiple y síndrome de fatiga crónica. Como todo agente infeccioso de reciente descubrimiento, requiere nuevos estudios y casuísticas extensas para conocer el verdadero espectro de enfermedades vinculables a él.

Se ha comprobado que es sensible al foscarnet aunque no se utiliza en la clínica.

### Herpesvirus humano 7

De descubrimiento más reciente que el anterior, también es un virus linfotrópico que infecta a casi todos los seres humanos hacia los 5 años de edad. Se aísla con facilidad de la saliva. Por su gran similitud biológica con el HHV-6, comparten manifestaciones clínicas comu-

nes. También se considera agente causal del exantema súbito.

### Herpesvirus humano 8

De muy reciente descubrimiento, se cree que este herpesvirus, que todavía presenta muchos interrogantes biológicos, epidemiológicos y en su patogenia, es el agente causal del sarcoma de Kaposi en todas sus expresiones: clásico, africano -cutáneo y linfadenopático-, de los inmunodeprimidos por trasplantes y epidémico. Se asocia también con la génesis de la enfermedad de Castleman multicéntrica y con el linfoma primario de las cavidades.

Chang, Moore y col. en 1994, al estudiar tejidos de sarcoma de Kaposi con una herramienta molecular altamente sensible, conocida como análisis de diferencia de representación, pudieron distinguir secuencias nuevas semejantes a herpesvirus en el tumor. Básicamente, la técnica utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar secuencias raras y únicas que diferencian a las células neoplásicas de las normales. Los análisis del DNA del herpesvirus 8 establecieron que se trata de un herpesvirus gamma similar al virus saimiri, que produce linfomas en los monos búhos. Quedó ubicado dentro del género Rhadinovirus.

El DNA viral se detecta en el organismo en forma variable en la saliva y en el semen y en forma reproducible en las células mononucleares de la sangre periférica. La transmisión por vía sexual es la que se esgrime como más probable.

### Herpesvirus B

Se trata de un virus herpético benigno y enzoótico en especies de mono, pero que puede ser altamente peligroso para el hombre en casos de infección accidental. Sabin y Wright lo llamaron B porque el primer infectado fue el Dr. W. B., quien en 1932 fue mordido por un mono rhesus en la mano izquierda mientras realizaba estudios experimentales sobre poliomielitis. Después de unas lesiones de tipo vesicular en el lugar de la herida, se presentaron espasmos abdominales dolorosos y luego generalizados, seguidos de mielitis ascendente y progresiva que resultó fatal. Gay y Holden recuperaron el virus de los tejidos y en primera instancia se vinculó con el herpes simple. Luego se comprobó que era un herpesvirus diferente del herpes simple, que infecta en forma asintomática a los monos. En años posteriores se produjeron nuevos accidentes, que suman una docena de casos aproximadamente, vinculados con el contacto con monos en estudios médicos experimentales. La primera aparición de casos agrupados y de transmisión entre seres humanos ocurrió en 1987 en Pensacola, Florida. Dos personas que manipulaban monos tuvieron encefalitis progresiva y un supervisor padeció una infección cutánea. La esposa de éste, que posteriormente falleció, se inoculó el virus al limpiar las lesiones de su marido.

El herpesvirus B es un virus alfa relacionado con el HSV. Se le ha dado la denominación de herpesvirus simiae, aunque es incorrecta pues son muchos los herpesvirus que infectan a los monos. En la actualidad se denomina formalmente herpesvirus de cercopitecos I.



exantema

Los huéspedes naturales son varios monos asiáticos del género *Macaca*. Las especies más importantes son el mono rhesus (*Macaca mulatta*) y el cinomolgo (*Macaca fascicularis*), muy utilizados en investigación médica. El virus se transmite de un mono a otro por contacto directo de las mucosas o de la piel lesionada con secreciones bucales o genitales que contengan virus.

El virus permanece latente en los ganglios de las raíces sensitivas de los nervios sacros y del trigémino, a partir de los cuales puede reactivarse periódicamente. Las situaciones de estrés, como los transportes, el hacinamiento y las inmunosupresiones, estimulan la reactivación del virus. En ocasiones se han observado lesiones mucocutáneas sintomáticas primarias o recurrentes muy similares a las humanas por herpesvirus 1 y 2.

En los seres humanos, la mayoría de las infecciones han sido graves, progresivas y fatales. Suelen comenzar con fiebre, malestar general, dolores difusos y cefaleas. Hay linfadenopatía regional, dolor abdominal y náuseas. Luego de la ocurrencia de mielitis y de encefalitis hemorrágica se suceden síntomas neurológicos como disestesias, ataxia, diplopía, convulsiones y parálisis flácida ascendente, que lleva a la muerte en pocos días. El aciclovir, el ganciclovir y de preferencia el valaciclovir son los fármacos sugeridos. No siempre el tratamiento es eficaz. Se recomiendan medidas de bioseguridad para los laboratoristas que trabajan con monos de estas especies.

### COXSACKIEVIRUS

Es uno de los subgrupos en que se divide el género Enterovirus de la familia Picornaviridae. Son virus RNA pequeños, que pueden producir varias enfermedades entre las que se destacan con interés estomatológico la enfermedad de mano-pie-boca y la herpangina. \*Ver cap. 5.



Fig. 12-21. Enfermedad de mano-pie-boca.

### Enfermedad de mano-pie-boca o estomatitis vesicular con exantemas

Esta estomatitis es producida por el coxsackievirus A16 y con menos frecuencia por A5, 7, 9, 10 y B2 y 5. Suele observarse en niños menores de 10 años, con diseminación habitual a otros miembros de la familia. Las manifestaciones clínicas consisten en 1 o 2 días de fiebre de 38 a 39°C y dolor de garganta y boca; en casi todos los casos se acompaña de vesículas en la cavidad oral, en especial en los carrillos y la lengua. Como se sabe, las vesículas en la boca se rompen de inmediato, por lo que deben diagnosticarse por su lesión evolutiva secundaria: las erosiones. Estas tienen la particularidad de ser alargadas, ovaladas y pueden confluir en áreas erosivas más extensas y molestas. Se acompañan de lesiones en pies y manos, papulovesiculares, ovaladas, como pelotas de rugby, en particular ubicadas en las palmas y las plantas y en los dedos. Pueden faltar en alguna de las extremidades, pero las lesiones orales suelen ser muy constantes en esta enfermedad. Las biopsias de piel muestran lesiones subepidérmicas acompañadas de una inflamación mixta linfocítica y polimorfonuclear. Hay acantólisis extensa en la epidermis suprayacente. Al microscopio pueden verse inclusiones eosinófilas nucleares y partículas de picornavirus intracitoplasmáticas en las células que rodean los vasos dérmicos. La enfermedad es auto-limitada, el tratamiento es sintomático y su evolución es muy buena (figs. 12-21 a 12-29).

### Herpangina

Etimológicamente, se refiere a una enfermedad caracterizada por herpes, erupción vesicular y angina con inflamación importante de la garganta. Suele afectar en brotes estivales a niños de 2 a 10 años con un cuadro caracterizado por un enantema vesicular que toma las fau-



Fig. 12-22. Enfermedad de mano-pie-boca.



Fig. 12-23. Enfermedad de mano-pie-boca.



Fig. 12-24. Enfermedad de mano-pie-boca.



Fig. 12-25. Enfermedad de mano-pie-boca.



Fig. 12-26. Enfermedad de mano-pie-boca.



Fig. 12-27. Enfermedad de mano-pie-boca.

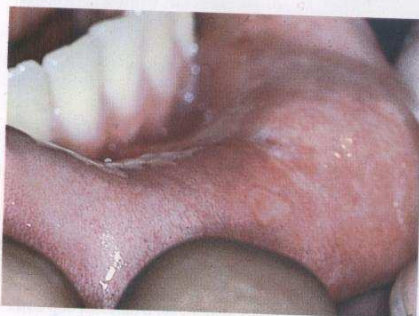


Fig. 12-28. Enfermedad de mano-pie-boca.

ces y  
odinc  
venes  
1-10,  
del gr  
comia  
40,5%  
leas.  
el pal  
nes (r  
Suele  
tragar  
muy e  
ser m  
12-30

#### PAPI

El g  
vaviric  
diámet  
meros  
Proc  
y tiene





Fig. 12-29. Enfermedad de mano-pie-boca.

ces y el paladar blando, con fiebre, dolor de garganta y odinofagia. Puede verse en adolescentes y en adultos jóvenes. La causa el virus Coxsackie del grupo A, serotipos 1-10, 16 y 22. También pueden producirla coxsackievirus del grupo B 1-5 y echovirus 3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30. El comienzo es súbito, con pirexia que puede llegar a 40,5°C. Puede acompañarse de vómitos, mialgias y cefaleas. Sobre un eritema intenso en la zona de las fauces y el paladar blando pueden observarse de dos a seis erosiones (nunca pasan de 10 o 12), que suceden a vesículas. Suelen ser dolorosas y causar considerables molestias al tragar. Duran de 4 a 7 días, el paciente no parece estar muy enfermo, salvo en el momento de la fiebre si llega a ser muy alta. Es autolimitada y de buen pronóstico (fig. 12-30).

### PAPILOMAVIRUS

El género Papilomavirus pertenece a la familia Papovaviridae. Son virus DNA, sin envoltura, de 55 nm de diámetro, de cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros y su DNA circular de cadena doble.

Producen tumores epiteliales en la piel y las mucosas y tienen vinculación estrecha con la génesis de neopla-

sias malignas del tracto genital y respiratorio superior, incluida la cavidad oral.

Se han caracterizado más de 70 tipos de estos virus y muchos otros ya reconocidos aumentarán de manera considerable ese número. Se conocen tipos de alto riesgo que se vinculan a cánceres epiteliales y otros de bajo riesgo que se relacionan con lesiones benignas, como verrugas vulgares, planas, plantares, del carnicero, etc.

Estudios epidemiológicos relativos al cáncer genital femenino demostraron su baja prevalencia en monjas católicas, la asociación directa de riesgo con la cantidad de parejas sexuales y un riesgo mayor con la pareja masculina cuya pareja anterior haya desarrollado un cáncer cervical.

En estas circunstancias, la suposición de la existencia de un agente transmisible por vía sexual en la génesis de estos cánceres era lógica.

El 93% de los cánceres cervicales contienen DNA de HPV (tipos 16, 18, 31, 45) y esos mismos tipos también se hallan en lesiones precursoras o en neoplasias intraepiteliales cervicales.

En un estudio con control de casos en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical, el porcentaje atribuible a infección por HPV fue alto y se estableció que el mayor riesgo relativo (RR 51) se asociaba con HPV 16 y 18, el riesgo relativo intermedio (RR 31) con HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51 y 52 y el riesgo relativo bajo, pero significativo (RR 8,7), con HPV 6, 11 y 42. La persistencia de infección cervical por HPV se correlaciona con una carga viral elevada y cuando está asociada con los tipos de alto riesgo, aumenta la posibilidad de desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical.

Cofactores como el tabaquismo, el uso de anticonceptivos y la infección actual o previa por *Chlamydia trachomatis* se relaciona en forma inconstante con el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical o de carcinoma cervical invasor.

La OMS, consensuando los datos epidemiológicos y biológicos existentes, en 1995 estableció que al menos las infecciones por HPV 16 y 18 producen cánceres cervicales. Evidencias similares pero menos contundentes implican al HPV como un factor principal en el desarrollo de al menos algunos cánceres de células escamosas vaginales, vulvares, anales, penianos, bucales, laríngeos y esofágicos.



Fig. 12-30. Herpangina.

En el aspecto biológico se ha demostrado que en las lesiones benignas inducidas por el HPV el DNA viral se localiza en forma extracromosómica en los núcleos de las células infectadas. En cambio, en las neoplasias cervicales por lo general se observa integrado. Así desorganiza el ORF E2. Se cree que la interrupción de E2 desempeña un papel importante en la génesis de las neoplasias, pues genera una regulación en menos de E6 y E7, cuyas proteínas interfieren con las proteínas supresoras de tumores p53 y Rb, respectivamente. De esta forma cumpliría con una de las funciones importantes en la génesis del cáncer, que es la inactivación de genes supresores de tumor. La proteína E6 tiene además la propiedad de cooperar con el gen ras en la inmortalización de algunas líneas celulares. Otros mecanismos potenciales adicionales de oncogenicidad de los HPV serían la inducción de inestabilidad cromosómica, la cooperación con oncogenes activados, la metilación de sitios de DNA celular y viral, la activación de polimerasa y factores hormonales e inmunogenéticos.

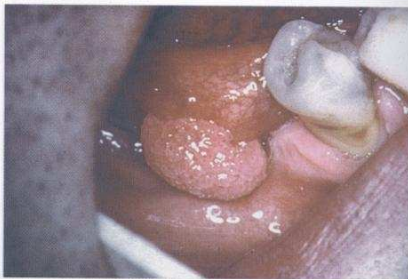
Clínicamente, en la cavidad oral se pueden observar lesiones benignas, en general debidas a los tipos 7, 4 y 2 que caracterizan las clásicas verrugas vulgares. Se ven en distintos sectores de la mucosa oral como lesiones elevadas, algo estranguladas en su base de implantación, con su superficie blanca, rugosa o digitiforme y queratinizada. Pueden ser únicas o múltiples (figs. 12-31 a 12-34).



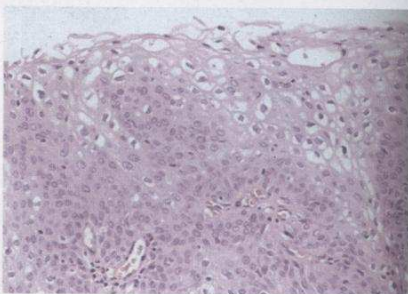
Fig. 12-31. Verruga vulgar.



Fig. 12-32. Verruga vulgar.



A



B

Fig. 12-33. A. Condiloma. B. Condiloma, papilomavirus humano (HPV). Mucosa cubierta por epitelio pavimentoso que en el nivel del estrato espinoso superior muestra células balonizadas, de citoplasma claro, núcleos excéntricos y de contornos irregulares, con cromatina densificada, morfología denominada "cambio coliocítico" vinculada al efecto citopático del HPV. La histología convencional no permite identificar el subtipo viral involucrado, por lo cual es necesario acudir a técnicas complementarias para hacerlo.

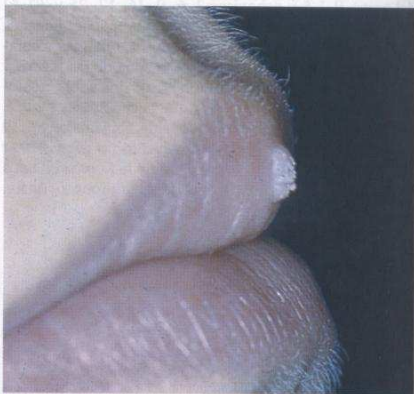


Fig. 12-34. Verruga vulgar.



La hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck se caracteriza por lesiones epiteliales múltiples, elevadas, lisas o algo rugosas pero sin queratinización, blandas al tacto, ubicadas en el vestíbulo bucal, es decir, en la mucosa y la semimucosa de los labios, el dorso anterior de la lengua y los bordes, el carrillo retrocomisural y las comisuras labiales. Son de buen pronóstico y pueden involucionar en forma espontánea. Los tipos 13 y 32 de HPV son los de asociación frecuente con este cuadro (figs. 12-35 y 12-36).



Fig. 12-35. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck).

El genoma HPV se ha identificado en alrededor del 20% de los tumores malignos de la cavidad oral. Con frecuencia se ha observado el tipo 16, aunque también se han detectado los tipos 18, 6, 11 y 33. En casos de papilomatosis laríngea con posterior desarrollo a cáncer de laringe se han encontrado los tipos 5, 11 y con menos frecuencia el tipo 16. En los carcinomas de los senos paranasales se han identificado genomas de virus tipos 16 y 18, mientras que en los papilomas invertidos de los senos se ha detectado el tipo 57.



Fig. 12-36. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck).

## BIBLIOGRAFÍA

- Berneman ZN, Ablashi DV, Li G, et al. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10552-6.
- Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. 2a ed. 1996. p. 1-507.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;269:1865.
- Davenport DS, Johnson DR, Holmes GP, et al. Diagnosis and management of human B virus (herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin Infect Dis* 1994;19:33-41.
- Essin MM, Tomlinson AH. Herpes Zoster: Demonstration of virus in

- trigeminal nerve and ganglion by immunofluorescence and electron microscopy. *J Neurol Sci* 1972;15:35.
- Evans AS. Infectious mononucleosis in the Armed Forces. *Milit Med* 1970;135:300-4.
- Foley FD, Greenwald KA, Nash G, Pruitt BA Jr. Herpes virus infection in burned patients. *N Engl J Med* 1970;282:652.
- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 1998;54:162.
- Hill A, Jugovic P, York I, et al. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature* 1995;375:411-5.
- Ho M. *Cytomegalovirus: Biology and infection*. 2nd ed. New York: Plenum; 1991 p.440.
- Ho M. Virus infections after transplantation in man. *Arch Virol* 1977;55:1-24.

- Hughes RO, Roberts C. Hand, foot, mouth disease associated with coxsackie A9 virus. *Lancet* 1972;2:751.
- Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Detection of papillomavirus common antigens in lesions of skin and mucosa. *Clin Dermatol* 1985;3:56-63.
- Jiménez C y Pérez C. Enfermedad de manos pies y boca presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta odontol. Venez*, 2004, vol.42, no.2, p.107-109. ISSN 0001-6365.
- Keefe M, Al-Ghamdi A, Coggon D, et al. Cutaneous warts in butchers. *Br J Dermatol* 1994;130:9-14.
- Knowles DM, Cesarman E. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Kaposi's sarcoma, malignant lymphoma and other diseases. *Ann Oncol* 1997;8:S123-S129.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin RD. *Enfermedades virales*. En: Mandell, Bennett, Dolin *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 5.ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2002. 1880-2394.
- Miller GD. Hand-foot-and-mouth disease. *JAMA* 1968;203:827.
- Myers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus prophylaxis infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478-88.
- Nye FJ. Social class and infectious mononucleosis. *J Hyg (Lond)* 1973;71:145-9.
- Okada K, Ueda K, Kusuhara K, et al. Exanthem subitum and human herpesvirus-6 infection: Clinical observation in fifty-seven cases. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:201-8.
- Palmer AE. B virus, herpesvirus simiae: Historical perspective. *J Med Primatol* 1987;16:99-130.
- Porter DD, Wimberly I, Benyesh-Melnick M. Prevalence of antibodies to EB virus and other herpesviruses. *JAMA* 1969;208:1675-9.
- Posavad CM, Koelle DM, Corey L. Tipping the scales of herpes simplex virus reactivation: The important responses are local. *Nature Med* 1998;4:381-2.
- Roizman B, des Rosiers RC, Fleckenstein B, et al. The family herpesviridae: An update. *Arch Virol* 1992; 123:425-49.
- Russo JR, Bohenzky RA, Chien MC, et al. Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14862-7.
- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
- Shelley WB. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. *JAMA* 1967;201:153-6.
- Snijders PJF, van den Brule AJC, Meijer CJLM, et al. Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;186:177-98.
- Straus SE, Cohen JL, Tosato G, et al. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1992;118:45-58.
- Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G. Varicella-zoster virus infections: Biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988;108:221-37.
- Sugerman PB, Shillito EJ. The high risk human papillomaviruses and oral cancer. Evidence for and against a causal relationship. *Oral Diseases* 1997;3:130-47.
- Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, et al. Human herpesvirus-7: Another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;125:1-5.
- Tovar V, Guerra ME y Carvala A. Accidentes laborales y riesgo a contraer infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana y el Virus de la Hepatitis B y C en el consultorio Odontológico. *Acta odontol. venez*, set. 2004, vol.42, no.3, p.218-225. ISSN 0001-6365.
- Watson PN, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: a review. *Arch Neurol* 1986;43:836-40.
- Wyatt LS, Frenkel J. Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 1992;66:3206-9.

## INTRO

Vir  
nar a la  
hongos  
candida  
suelo e  
y afecta  
de la hi  
Las e  
racteriz  
motivo  
odontól  
prevale  
en nues  
de para  
Ader  
nosupre  
irrupció  
celular  
candida  
Desd  
en supe  
superfíc  
pelos),  
bución  
invasión  
Pueden  
es buen  
las vísc  
Son enc  
los infe  
ta enfer  
dia un t  
Los h  
mayor t  
la ni for  
hos. De  
donde  
mohos c  
hifas. C  
formanc  
crecen e



## Micosis

## INTRODUCCIÓN

Virchow acuña en 1858 el término micosis para designar a las enfermedades cuyos agentes patógenos son los hongos. Algunas tienen distribución universal como la candidiasis y otras requieren condiciones climáticas y de suelo especiales, por lo que se constituyen en endémicas y afectan solo en determinadas regiones, como es el caso de la histoplasmosis y la paracoccidioidomycosis.

Las enfermedades mencionadas como ejemplos se caracterizan por presentar con frecuencia lesiones bucales, motivo por el cual su conocimiento por parte de los odontólogos es de gran importancia en virtud de la alta prevalencia de las candidiasis orales y por la existencia en nuestro país de zonas endémicas de histoplasmosis y de paracoccidioidomycosis.

Además, en los últimos tiempos, las terapéuticas inmunosupresoras para neoplasias y trasplantes de órganos y la irrupción del SIDA con la disminución de la inmunidad celular han generado un aumento de la prevalencia de la candidiasis y de la histoplasmosis fundamentalmente.

Desde el punto de vista clínico, las micosis se dividen en superficiales y profundas. Las primeras infectan las superficies corporales y sus faneras (piel, mucosas, uñas, pelos), algunas pueden ser contagiosas, son de distribución universal, sin tendencia a la diseminación ni a la invasión en profundidad, salvo circunstancias especiales. Pueden ser rebeldes a la terapéutica, pero su pronóstico es bueno. Las micosis profundas o sistémicas afectan a las vísceras profundas y diversos tejidos de la economía. Son endémicas, con afección subclínica de gran parte de los infectados, aunque cierta proporción de ellos presenta enfermedad cuyo pronóstico suele ser grave si no media un tratamiento apropiado en tiempo y forma.

Los hongos se diferencian de las bacterias por su forma, mayor tamaño y composición química. No tienen clorofila ni forman tejidos. Se pueden dividir en levaduras y mohos. De manera típica, los hongos levaduriformes son redondeados u ovalados y se reproducen por gemación. Los mohos se componen de estructuras filamentosas llamadas hifas. Crecen por ramificación y extensión longitudinal formando micelios. Los denominados hongos dimorfos crecen en el huésped como células levaduriformes, pero in

vitro, a temperatura ambiente, lo hacen como mohos. Estos últimos incluyen a los agentes de la histoplasmosis, la esporotricosis, la paracoccidioidomycosis, la coccidioidomycosis, la blastomycosis y la cromoblastomycosis.

En el interior de la pared del hongo se encuentra la membrana citoplasmática que contiene esteroides. Éste es el sitio que atacan los azoles, las alilaminas y los antibióticos macrólidos poliénicos anfotericina B y nistatina. No se conoce que los hongos produzcan endotoxinas importantes. Algunos producen in vitro exotoxinas importantes, como la aflatoxina que genera *Aspergillus flavus*, pero no hay indicios de producción in vivo.

Epidemiológicamente cabe destacar que las micosis en general no son transmisibles de una persona a otra. No se indica aislamiento de los pacientes internados. La tiña del cuero cabelludo es transmisible por peines y gorras. *Pneumocystis carinii* puede transmitirse por vía aérea. En las vendas y los yesos contaminados de pacientes con coccidioidomycosis se pueden desarrollar después de algunos días, a temperatura ambiente, formas de moho esporulado infeccioso. Se debe alertar a los laboratorios de diagnóstico cuando se envíen muestras para cultivo de pacientes con sospecha de coccidioidomycosis o histoplasmosis, porque una vez que estos cultivos crecen en forma de mohos suelen ser peligrosos para el personal.

## CANDIDIASIS

Es una micosis superficial producida por agentes del género *Candida*. Existen más de 150 especies de *Candida*, pero solo nueve se consideran patógenas para el hombre: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*.

Son comensales normales de los seres humanos y se encuentran habitualmente en la piel, la totalidad del tracto gastrointestinal, en el tracto genital femenino, en el esputo expectorado y en la orina de pacientes con sondas de Foley permanentes.

La mayoría de las infecciones en el ser humano son de origen endógeno, dado que la candidiasis es una infección oportunista por excelencia. La transmisión interhu-



mana es posible, como es el caso del muguet del recién nacido, que suele adquirirlo a partir de la vagina materna, y la balanitis del hombre no circuncidado, contagiado por su pareja con vaginitis candidiásica. También existen evidencias de que la candidiasis puede adquirirse del ambiente hospitalario.

Existen mecanismos de defensa normales contra *Candida*. El tegumento intacto es uno de ellos. Cuando la piel o la mucosa se encuentran alteradas, se tornan susceptibles de ser afectadas por candidiasis.

Los linfocitos polimorfonucleares pueden dañar las pseudohifas y fagocitar y destruir blastosporas. Es importante la actividad de los monocitos y los eosinófilos en la ingestión y destrucción de hongos. Las plaquetas también pueden ejercer acción anticándida.

La mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el sistema del ion superóxido de los neutrófilos y los monocitos son mecanismos importantes en la destrucción intracelular de *Candida albicans*.

Las proteínas catiónicas similares a la quimi tripsina ejercen acción anticándida.

Los macrófagos tisulares y las células reticuloendoteliales sésiles de todo el cuerpo ejercen funciones defensivas.

Hay observaciones clínicas que explican la acción de los linfocitos frente a este hongo. La disfunción del sistema linfocítico favorece las candidiasis mucocutáneas. Los pacientes con SIDA son muy susceptibles a este hongo. Hay células NK con actividad anticándida.

También existen factores humorales. La velocidad de ingestión de cándidas por los neutrófilos es aumentada por las opsoninas séricas. La inmunoglobulina G y otras sustancias del suero también opsonizan con eficacia a las cándidas.

Las proteínas séricas fijadoras de hierro inhiben el crecimiento del hongo, ya que éste lo necesita para su crecimiento.

El complemento optimiza la opsonización. El C3b se fija a las blastosporas de *Candida*.

Existen factores del hongo responsables de su virulencia. Dentro de ellos se encuentran en investigación el tubo germinal, las proteasas, las fosfolipasas, las capacidades de adherencia, la hidrofobia, los cambios morfológicos, la presencia de integrinas y la resistencia a los péptidos microbicidas derivados de las plaquetas.

Se ha demostrado la capacidad de la *Candida* para adherirse a las células epiteliales y orales, la fibronectina, los coágulos de fibrina de las plaquetas, el acrílico, los endotelios y los plásticos.

Para que un microorganismo comensal humano se transforme en patógeno es necesario que se interrumpen mecanismos de defensa normales.

El desarrollo de candidiasis oral requiere factores propiciatorios que permitan que un microorganismo saprofítico de la boca se transforme en patógeno. Estos factores pueden clasificarse en generales y locales.

Entre los generales pueden mencionarse la diabetes, donde la hiperglucemia que acompaña a esta enfermedad favorece el desarrollo del hongo, el uso de antibióticos al suprimir la flora microbiana normal favorece el desarrollo de cándidas, las sulfamidas al disminuir la destrucción intracelular de hongos por los neutrófilos, las tetraciclínas,

la doxiciclina y los aminoglucósidos porque disminuyen la acción fagocítica de los neutrófilos y los corticoides y los fármacos antineoplásicos por su acción inmunosupresora. También son factores generales las leucemias, los linfomas, los cánceres diseminados y los estados caquéticos, el embarazo, las anemias, los trastornos endocrinos, las enfermedades inmunodepresoras primarias o adquiridas como el SIDA y, por último, los recién nacidos y los ancianos por los desajustes del sistema inmunitario inmaduro y senil, respectivamente.

Los factores locales también son de importancia; entre ellos se encuentran la xerostomía, la falta de higiene oral o, por el contrario, el uso abusivo de antisépticos bucales y el uso de prótesis mucosoportadas o de aparatos de ortodoncia, la pérdida de dimensión vertical, las lesiones erosivas de la mucosa bucal, las lesiones queratinizadas, el hábito de fumar en exceso y la lengua escrotal.

En una misma persona pueden presentarse varios factores que requieren un diagnóstico de certeza para el éxito terapéutico. Muchas veces resultó más importante el diagnóstico de la causa predisponente (diabetes, SIDA, anemia), desconocida para el paciente, que el de la candidiasis.

Clínicamente, la candidiasis puede presentarse en cuatro formas: pseudomembranosa, eritematosa, queilitis comisural e hiperplásica.

### Seudomembranosa

Esta forma se caracteriza por la presentación de pseudomanchas blanquecinas que se desprenden por raspado y dejan una superficie mucosa eritematosa, a veces sangrante. En su forma aguda, también conocida como muguet, las pseudomanchas suelen ser cremosas y fáciles de desprender. Cuando persisten los factores que la propician se torna subaguda o crónica; en estos casos es más resistente a la eliminación por raspado. Pueden aparecer en cualquier sector de la mucosa oral, aunque el dorso lingual y el paladar son los afectados con más frecuencia. Generan una sensación de boca pastosa y suelen alterar la percepción del gusto. Las preparaciones con hidróxido de potasio, el cultivo y la biopsia pueden emplearse para la confirmación diagnóstica. Sin embargo, en la práctica, por la contundencia de su apariencia clínica, suele utilizarse la terapéutica como prueba de diagnóstico eficaz (figs. 13-1 a 13-3).

### Eritematosa

Se presenta con manchas rojas únicas o múltiples, a veces cubriendo grandes extensiones. Últimamente se prefiere la denominación eritematosa englobando a las clásicas designaciones erosiva y atrófica, pues muchas veces la congestión caracteriza al cuadro. Aquí también hay predilección por el dorso lingual y el paladar, aunque pueden encontrarse en cualquier sitio de la cavidad oral. En el dorso lingual es común observar atrofia o hipotrofia de las papilas filiformes. En esta forma clínica son frecuentes las sensaciones de ardor y quemazón, sobre todo al ingerir comidas ácidas, saladas, picantes o muy calientes. Normalmente el diagnóstico es clínico, pero



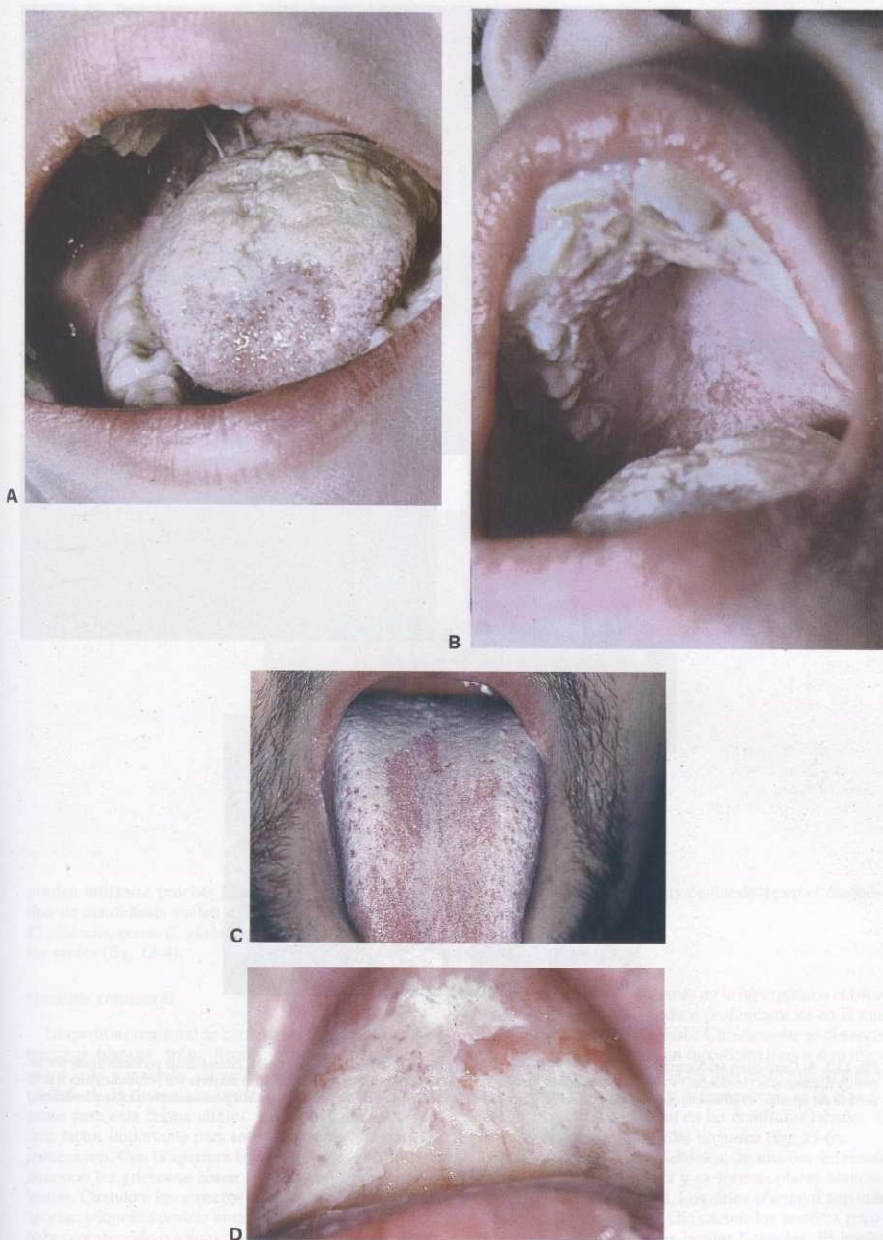
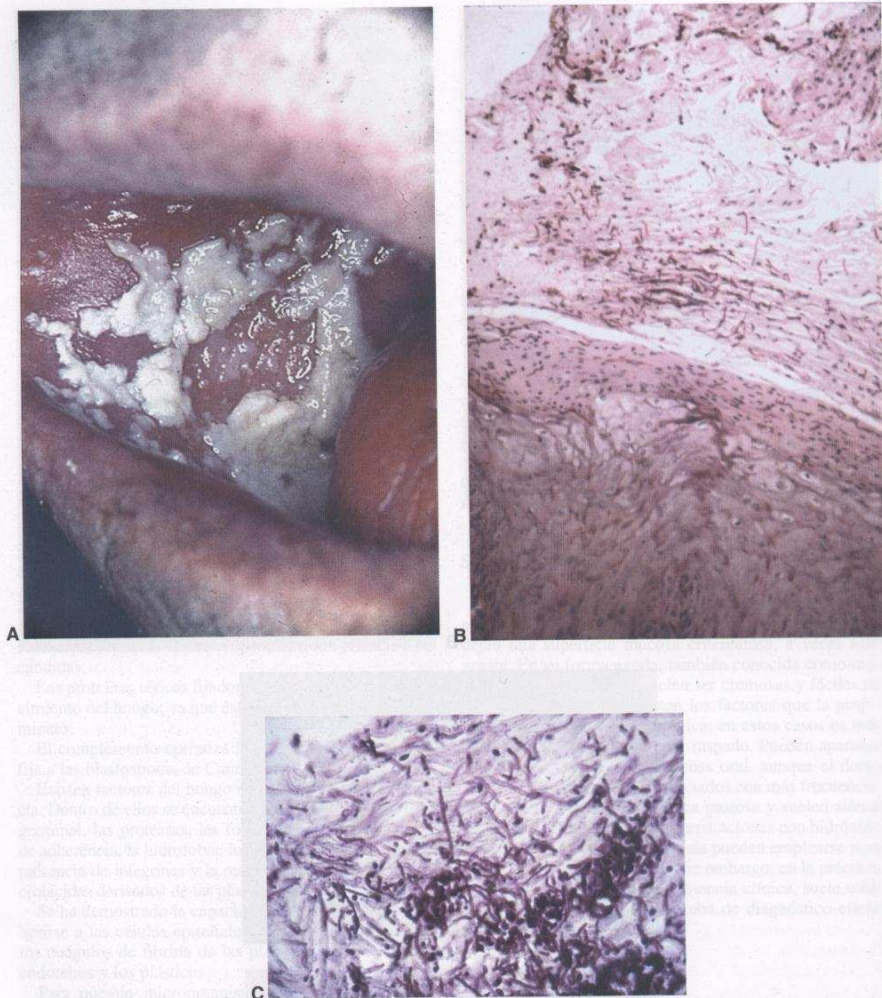


Fig. 13-1. Candidiasis pseudomembranosa.



**Fig. 13-2. A.** Candidiasis pseudomembranosa. **B.** Secciones de epitelio malpighiano con capa queratinizada, intensamente permeabilizada por elementos filamentosos (seudohifas) y otros levaduriformes. Si bien las hifas se disponen en varios sentidos, la mayoría son perpendiculares a la superficie del epitelio. **C.** El mismo paciente de B. Toma con mayor aumento, con técnica de PAS, que colorea positivamente a hifas y levaduras.



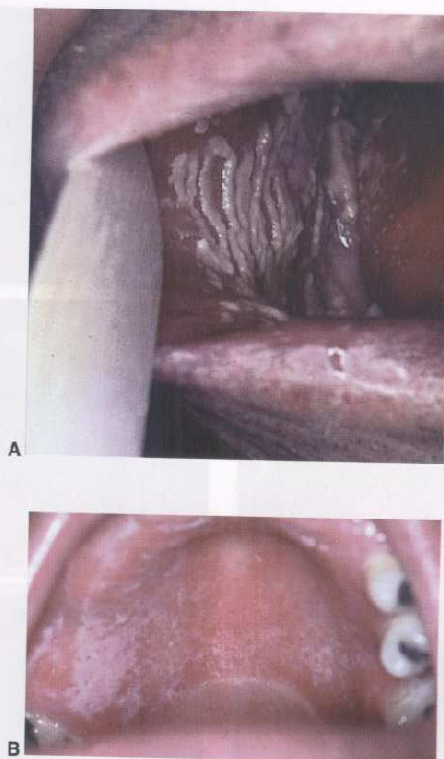


Fig. 13-3. A. y B. Candidiasis pseudomembranosa.

pueden utilizarse pruebas para su confirmación. En este tipo de candidiasis suelen hallarse especies distintas de *C. albicans*, como *C. glabrata*, que son más resistentes a los azoles (fig. 13-4).

#### Queilitis comisural

La queilitis comisural se caracteriza por la presencia de manchas blancas, rojas, fisuras, grietas y erosiones en una o más a menudo, en ambas comisuras labiales. La pérdida de la dimensión vertical es un fuerte condicionante para esta forma clínica. La hipovitaminosis B es otro factor importante para tener en cuenta a la hora del tratamiento. Con la apertura bucal amplia o el bostezo las fisuras o las grietas se abren, con las consiguientes molestias. Cuando a los aspectos clínicos establecidos se les asocian pequeñas costras amarillentas o marrones, puede haber coinfección o sobreinfección bacteriana. Aquí tam-

bién la clínica suele ser muy contundente en el diagnóstico (fig. 13-5).

#### Hiperplasia

Puede verse en varias formas en la *hiperplasia clásica*, el microorganismo se introduce profundamente en la mucosa y la induce a la hiperplasia. Clínicamente se observan elevaciones circunscritas, con superficies lisas o algo rugosas, rosadas o rojas, pero con un puntillado blanco amarillento que no se desprende y se transparenta en la superficie. Por lo general se ubican en las comisuras labiales, el paladar y el dorso y los bordes linguales (fig. 13-6).

En la *leucoplasia candidiásica*, la mucosa infectada por *Candida* se queratiniza y se forman placas blancas, ásperas, a veces verrugosas. Los sitios afectados con más frecuencia por esta forma clínica son los sectores retrocomisurales, el dorso y los bordes linguales. El hongo

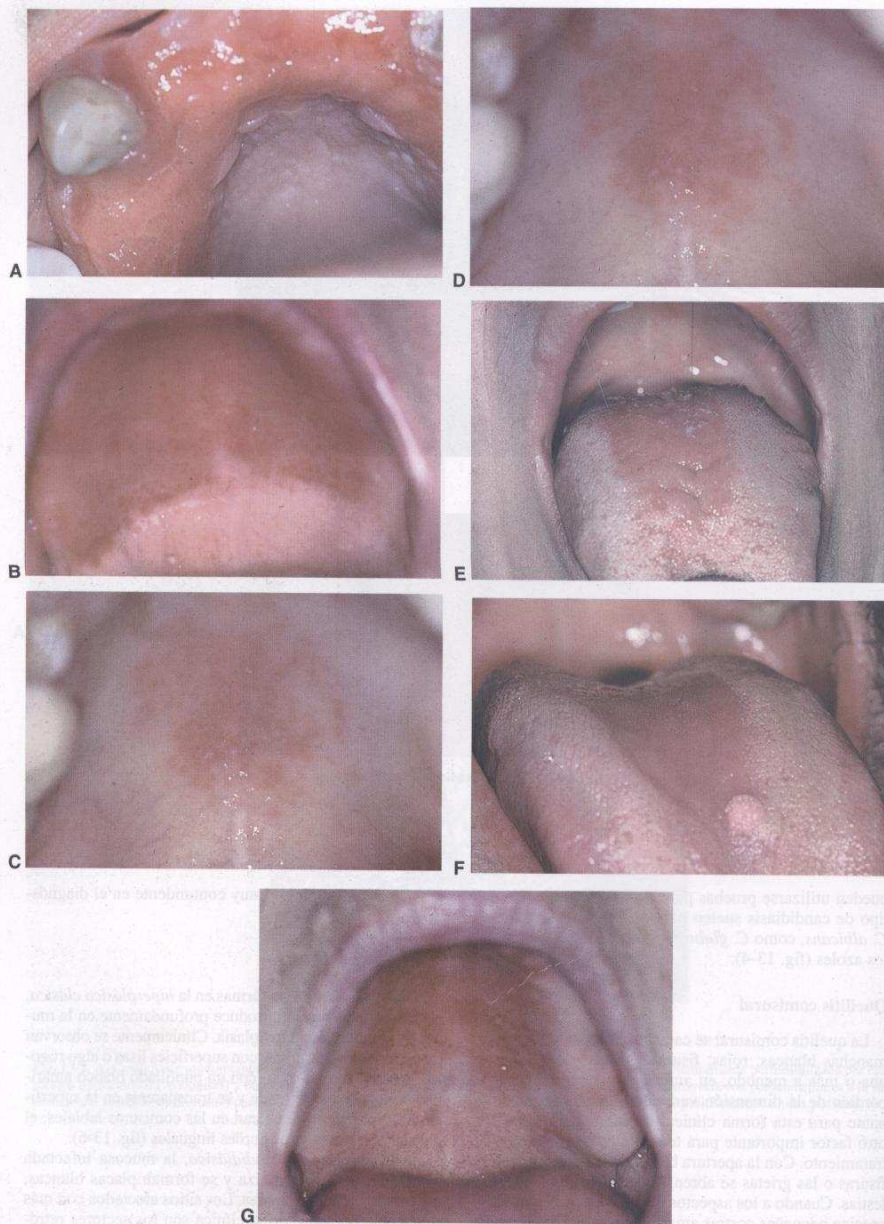


Fig. 13-4. A a G. Candidiasis eritematosa.





Fig. 13-S. A a H. Candidiasis comisural.

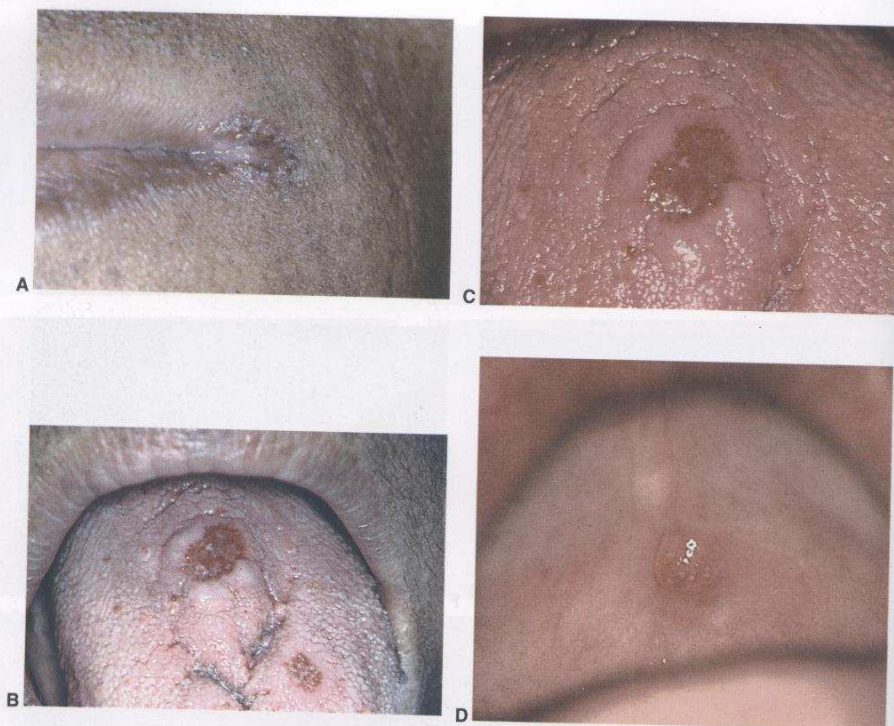


Fig. 13-6. A. a D. Candidiasis hiperplásica. Forma hiperplásica clásica.

también puede infectar áreas queratinizadas previamente por otras causas, pues tiene predisposición por la queratina, de modo que puede verse infectando leucoplasias clásicas preexistentes (fig. 13-7).

En la *lengua pilosa* el hongo estimula la hiperplasia de las papilas filiformes del dorso lingual. Genera una lesión que se caracteriza por la presentación de grupo de papilas filiformes más largas que lo habitual, como pelos, que pueden producir una sensación nauseosa cuando rozan el velo del paladar. Debido a hábitos, alimentos, medicamentos o causas desconocidas puede tomar una coloración diferente: blanco, amarillo, negro, verde y marrón son las halladas habitualmente (fig. 13-8).

La *hiperplasia papilar palatina* se caracteriza por la presentación de numerosas proyecciones papilomatoides, rojas, edematosas, ubicadas en el paladar duro, muy unidas entre sí, que no superan los 2 mm de diámetro cada una. Al efecto de *Candida* se le suma el efecto traumático crónico, en especial el producido por prótesis mucosoportadas mal adaptadas (fig. 13-9).

Existe una forma especial de candidiasis, la *mucocutánea crónica*, que a veces es muy grave. Suele comenzar en los primeros años de vida con un cuadro de muguet al que le siguen lesiones cutáneas y ungulares. Esta rara y particular candidiasis tiene un amplio rango de gravedad, desde formas crónicas y resistentes que afectan algunas uñas hasta cuadros muy graves con formación de granulomas faciales desfigurantes. En ocasiones se asocia con endocrinopatías como hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison, como también hipotiroidismo y diabetes mellitus. Un 50% de los casos presenta anticuerpos autoinmunes contra tejidos suprarrenal, tiroideo y gástrico. Se describieron timomas, dermatofitosis crónica y displasia dental. Puede haber enfermedad autoinmune poliglandular, vitiligo y autoanticuerpos contra células productoras de melanina, así como una deficiencia inmune muy acentuada debido a la insuficiencia de los linfocitos T para responder a la estimulación con antígenos de *Candida* \*Ver cap. 5. Algunos pacientes no sintetizan factor inhibidor de macrófagos. Sin embargo, la candidiasis diseminada es



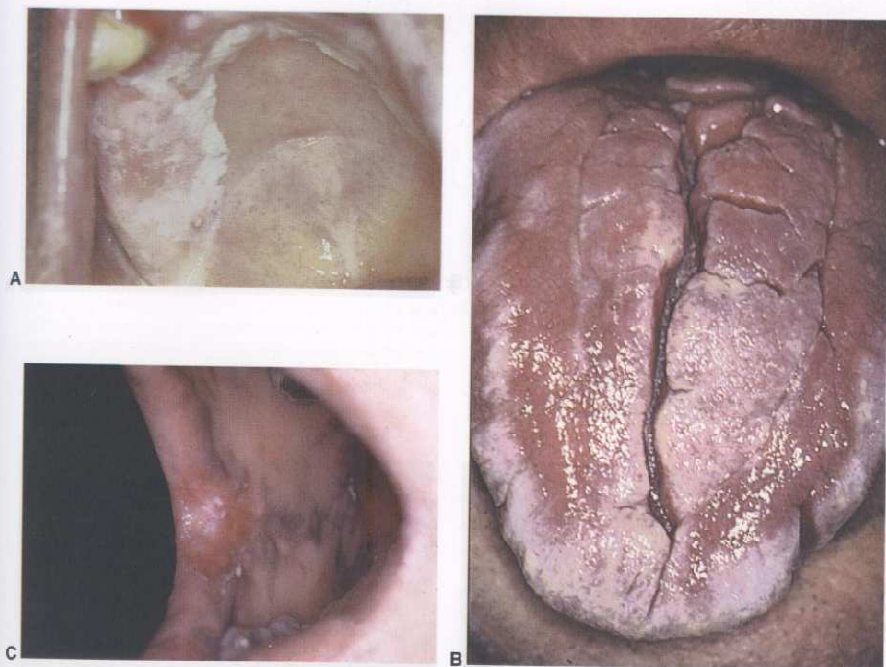


Fig. 13-7. A a C. Candidiasis hiperplásica. Leucoplasia candidiásica.

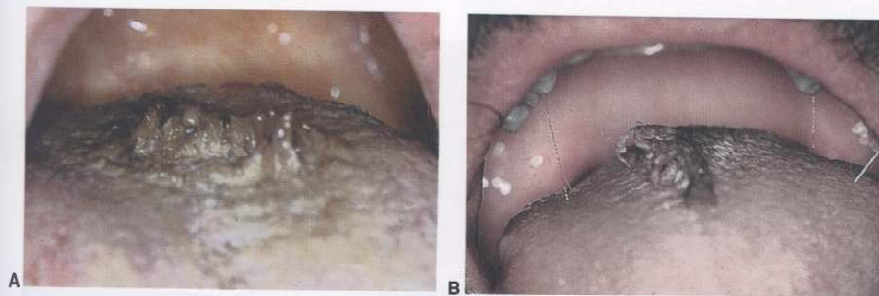
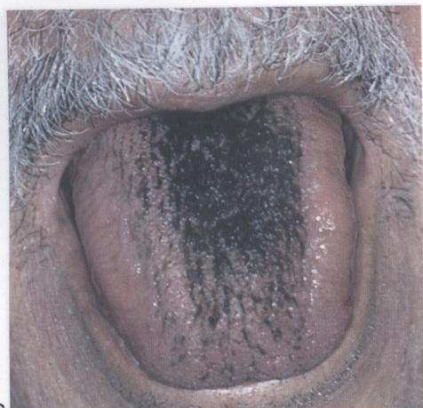
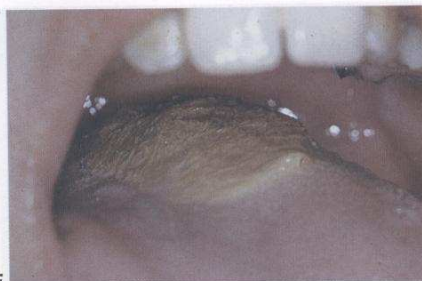


Fig. 13-8. A. a B. Candidiasis hiperplásica. Lengua pilosa.



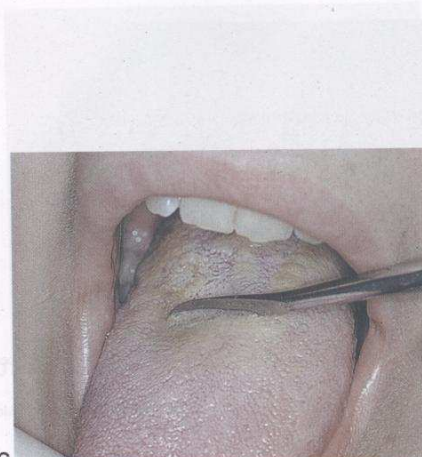
C



F



D



G



E



H

Fig. 13-8. C a H. Candidiasis hiperplásica. Lengua pilosa.



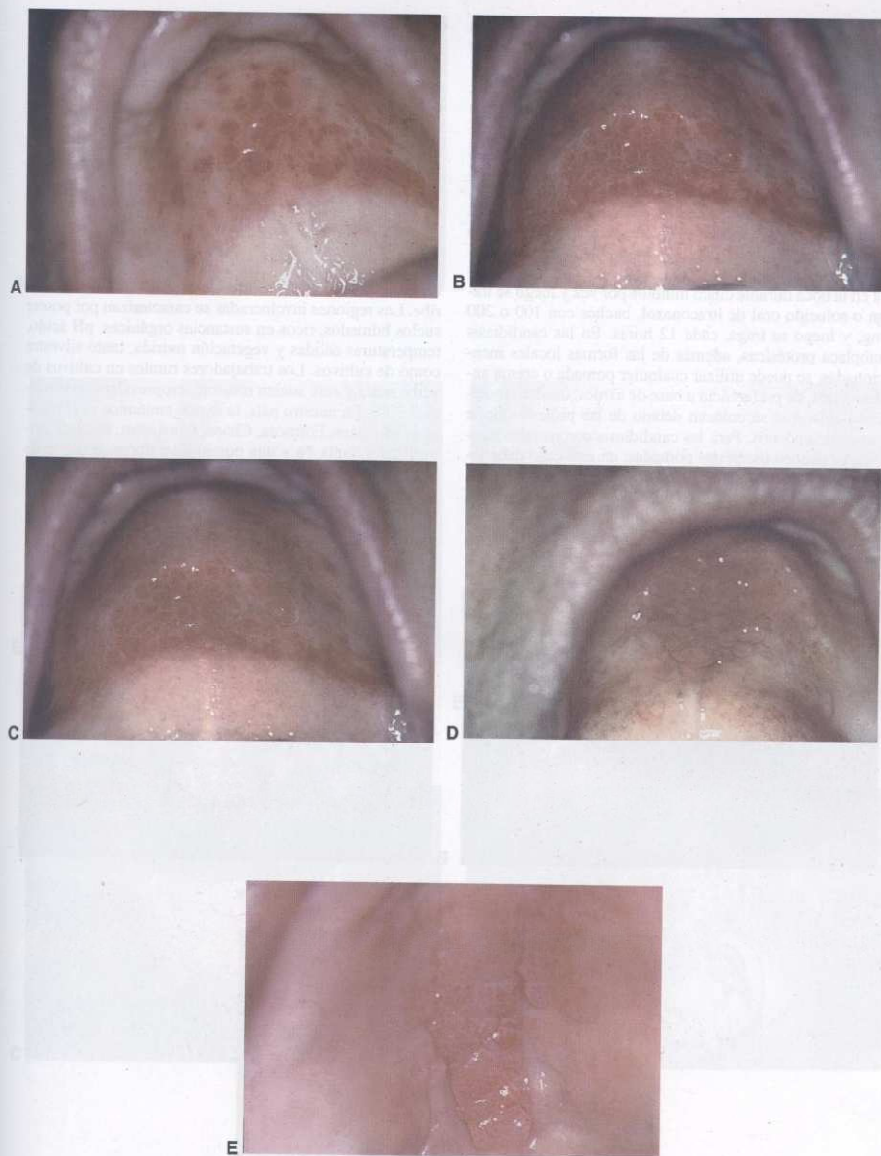


Fig. 13-9. A. y E. Candidiasis hiperplásica. Hiperplasia papilar palatina.

rara en estos pacientes. Pueden vivir mucho tiempo; en los casos graves, la sepsis bacteriana suele ser la causa de la muerte (figs. 13-10 y 13-11).

El tratamiento de la candidiasis oral puede ser general, local o mixto. Para la primera forma pueden emplearse ketoconazol 200-400 mg diarios durante una o dos semanas o fluconazol 200 mg el primer día y luego 100 mg diarios por una o dos semanas. Este último fármaco es el de elección porque presenta menos efectos colaterales, aunque ya se han observado casos de resistencia. Para el tratamiento local pueden utilizarse nistatina en solución oral a razón de 2 goteros cuatro veces por día, gel de miconazol media medida, puro, cuatro veces por día, se deja en la boca durante cinco minutos por vez y luego se traga o solución oral de itraconazol, buches con 100 o 200 mg, y luego se traga, cada 12 horas. En las candidiasis subplaca protésicas, además de las formas locales mencionadas, se puede utilizar cualquier pomada o crema antimicótica, de preferencia a base de azoles, usadas en dermatología, que se colocan debajo de las prótesis que le sirven de apósitos. Para las candidiasis comisurales también se pueden usar estas pomadas; en este caso debe tenerse en cuenta la necesidad de antibiótico en la pomada si hay sospecha de coinfección bacteriana y complejo B, sobre todo en casos muy recidivantes. \*Ver cap. 5

### PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidiodomicosis o blastomicosis sudamericana es una micosis sistémica de importancia endémica en América latina. La infección primaria se produce en los pulmones y se disemina, en general en hombres adultos, hacia las mucosas, la piel, las glándulas suprarrenales y el sistema reticuloendotelial. Es causada por un hongo dimorfo, *Paracoccidioides brasiliensis*, que en las células presenta un característico aspecto de rueda de timón. Su distribución geográfica está restringida a América latina desde México (23° de latitud norte) hasta la Argentina (34° de latitud sur). Algunos países dentro de estas latitudes no están afectados, como Chile y ciertas islas del Caribe. Las regiones involucradas se caracterizan por poseer suelos húmedos, ricos en sustancias orgánicas, pH ácido, temperaturas cálidas y vegetación nutrida, tanto silvestre como de cultivos. Los trabajadores rurales en cultivos de yerba mate y café suelen mostrar seroprevalencia de hasta el 70%. En nuestro país, la región endémica es el noreste (Misiones, Formosa, Chaco, Corrientes, norte de Entre Ríos y Santa Fe y una porción del noroeste (norte de Salta y este de Jujuy).

No se produce contagio entre personas. La inhalación de conidios en su fase filamentosa es la vía de infección

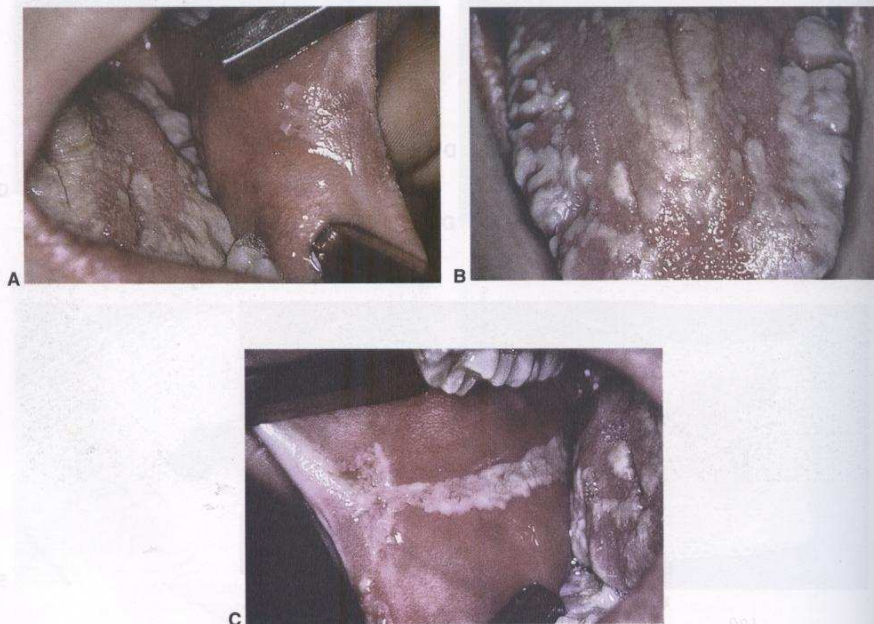


Fig. 13-10. A. a C. Candidiasis mucocutánea crónica.





Fig. 13-11. A. a F. Granuloma moniliasis.

habitual. La vía traumática a través de la piel o las mucosas es poco probable.

El microorganismo se ha hallado escasas veces en muestras del suelo. El huésped habitual del *P. brasiliensis* es el hombre. También se ha encontrado en pocas ocasiones en armadillos y monos.

La mayoría de los afectados son hombres de más de 30 años. En los pocos casos en que la enfermedad se presenta en prepúberes, la afectación es pareja para ambos sexos. Se argumenta la acción inhibitoria de los estrógenos. El alcoholismo y el tabaquismo son factores predisponentes.

Los períodos prolongados de latencia que presenta esta enfermedad constituyen otra particularidad destacable, ya que puede desarrollarse 30 años o más después de haber estado en las zonas endémicas.

La patogenia de esta enfermedad consiste en una primoinfección pulmonar asintomática con compromiso de ganglios hiliares y diseminación hemática. La inmunidad celular controla el proceso infeccioso reduciéndolo a focos encapsulados y latentes. Cuando la inmunidad falla, se desarrolla una enfermedad de evolución aguda crónica de pronóstico grave si no se trata convenientemente.

La primoinfección es pulmonar, la mayoría de las veces subclínica. La sintomatología a veces es inespecífica y puede confundirse con procesos respiratorios por otras causas. Pueden producirse lesiones parenquimatosas y

adenopatías satélites, que se resuelven en forma espontánea.

Una forma diseminada aguda juvenil afecta a personas de ambos sexos; con fiebre, adelgazamiento, abscesos cutáneos fríos, adenopatías múltiples con supuración o caseosis, osteomielitis, hepatoesplenomegalia y deterioro general rápido y grave sin tratamiento.

La forma diseminada crónica de los adultos es la más importante desde el punto de vista estomatológico, pues suele afectar la cavidad oral con una variedad de lesiones, por lo general a hombres de 35 años o más. Es muy rara en mujeres.

Los primeros síntomas son pulmonares y cutaneomucosos. En la consulta suele verse un paciente que ha perdido peso, con febrícula, tos con expectoración mucopurulenta, disnea de esfuerzo. Las radiografías de tórax por lo habitual muestran afectación intersticial micronodular que compromete los campos medios. Puede confundirse con tuberculosis y en algunos casos coexisten ambas infecciones.

Las lesiones bucales son muy frecuentes. Es común observar zonas infiltradas, en especial los labios y la lengua, que aumentan ostensiblemente de volumen. La hipertrofia de los labios les confiere a los pacientes un aspecto especial (labios trombiformes) (fig.13-12). La lengua también puede presentarse indurada con importante macroglosia (fig.13-13). La lesión más característica es-

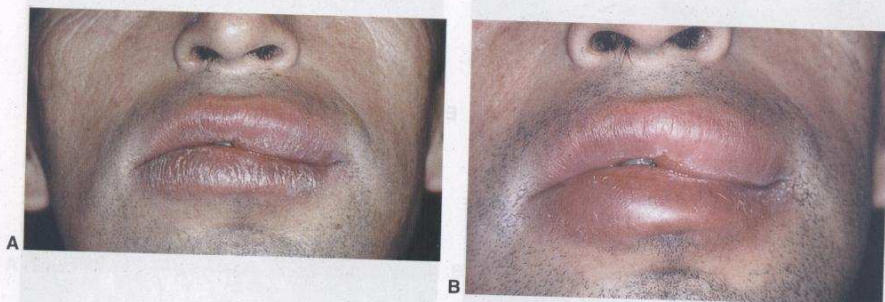


Fig. 13-12. A. B. Paracoccidioidomicosis. Labio trombiforme.



Fig. 13-13. Paracoccidioidomicosis. Lengua.



tá constituida por erosiones, ulceraciones y úlceras, con base indurada y áspera, tapizada con múltiples puntos rojos que le otorgan un aspecto moriforme o afruillado. La base, si se raspa con algún instrumento metálico o un bjalengua, da la sensación de un cuero y puede sangrar en napa a partir de los puntos rojos, que son telangiectasias vasculares. La biopsia con sacabocados de estas lesiones muy infiltradas, de ahí su dureza, permite obtener cilin-

dros perfectamente armados. Estas soluciones de continuidad pueden observarse en casi toda la boca y la faringe (figs. 13-14 y 13-15).

Son frecuentes las úlceras faciales, con la característica de asentarse próximas a los orificios. Como la resolución de estas lesiones, en respuesta al tratamiento, se produce con una fibrosis cicatrizal notoria, es frecuente ver microstomía (disminución del tamaño del orificio bucal)

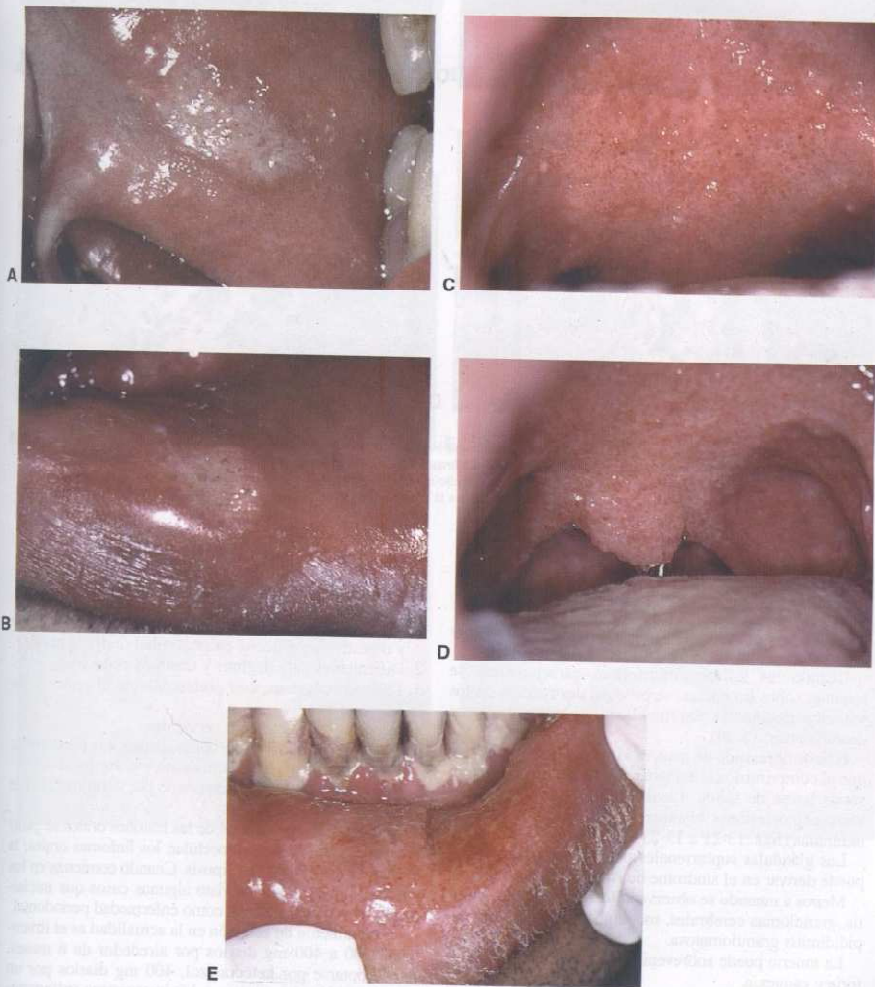


Fig. 13-14. A. a E. Paracoccidiodomicosis. Ulceraciones de la mucosa bucal.

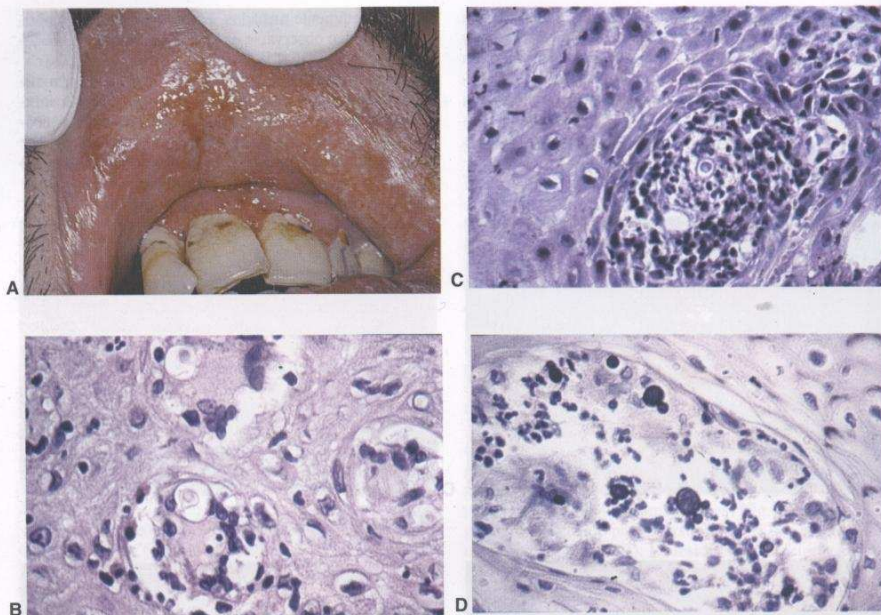


Fig. 13-15. A. a D. Paracoccidioidomycosis. Ulceraciones de la mucosa bucal. B. Puede observarse una célula gigante que alberga estructuras esferoidales con espacio claro alrededor, sugestivas de *Paracoccidioides brasiliensis*. C. *P. brasiliensis* puede observarse entre el infiltrado inflamatorio; el epitelio adyacente muestra hiperplasia pseudoepiteliomatosa. D. Epitelio malpighiano que en el espacio papilar muestra una lesión granulomatosa que incluye células gigantes, linfocitos y polimorfonucleares. Se destaca la presencia de cuerpos esferoidales oscuros (técnica de Gomori) con brote lateral en dos de ellos.

una vez tratado el paciente. Esta fibrosis también es muy pronunciada dentro de la boca (figs. 13-16 a 13-19).

Cuando las lesiones moriformes características se asientan sobre las encías, se produce destrucción de los tejidos periodontales con movilidad y pérdida de piezas dentarias (fig. 13-20).

Hemos observado de manera infrecuente nódulos fríos que al comprimirlos eliminaban un líquido purulento por varias bocas de salida. Las lesiones tempranas pueden verse como lesiones blanquecinas, superficiales y algo induradas (figs. 13-21 a 13-23).

Las glándulas suprarrenales pueden afectarse, lo cual puede derivar en el síndrome de Addison (fig. 13-24).

Menos a menudo se observan úlceras digestivas, osteitis, granulomas cerebrales, meningoencefalitis y orquiepididimitis granulomatosa.

La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria o caquexia.

En síntesis, es común que los pacientes adultos consulten por:

1. Ulceraciones mucosas en el tracto respiratorio superior y digestivo en especial en la cavidad oral y la nariz.
2. Dificultades para deglutir y cambios en la voz.
3. Lesiones cutáneas, con preferencia en el rostro y las extremidades.
4. Adenopatías, sobre todo cervicales.
5. Trastornos respiratorios, como disnea, tos persistente, esputo purulento o sanguinolento y dolor torácico.
6. Mal estado general caracterizado por debilidad, fiebre y pérdida de peso.

El diagnóstico diferencial de las lesiones orales se plantea con el carcinoma espinocelular, los linfomas orales, la leishmaniasis y la histoplasmosis. Cuando comienza en los tejidos gingivales, hemos visto algunos casos que inicialmente fueron interpretados como enfermedad periodontal.

El tratamiento de elección en la actualidad es el itraconazol 200 a 400 mg diarios por alrededor de 6 meses. Puede optarse por ketoconazol, 400 mg diarios por un año y también el cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) 2 a 4 comprimidos diarios durante 2 a 5 años.



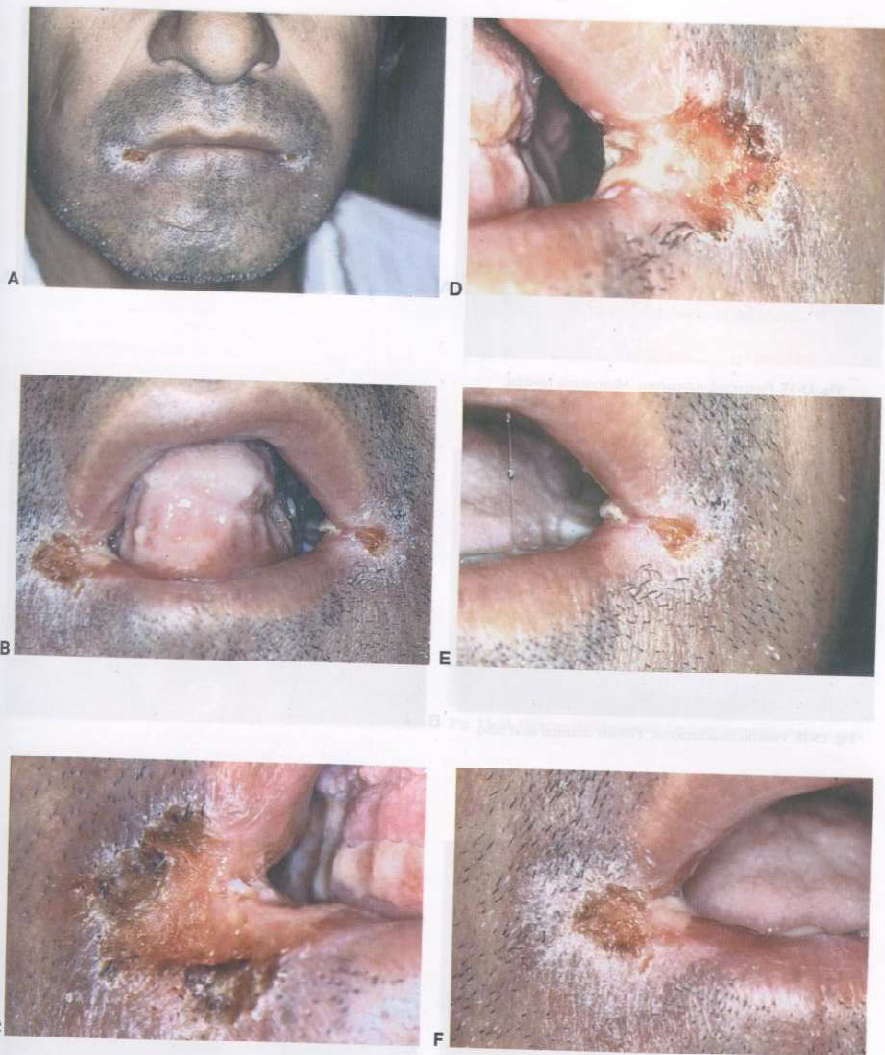


Fig. 13-16. A. a F. Paracoccidioidomycosis. Lesiones labiales.



Fig. 13-17. Paracoccidioidomycosis. Microstomía residual.



Fig. 13-18. Paracoccidioidomycosis. Fibrosis cicatrizal en el labio.

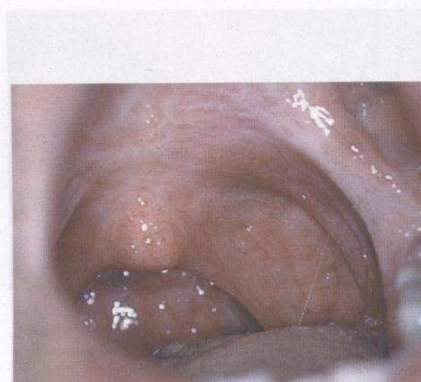


Fig. 13-19. Paracoccidioidomycosis. Fibrosis cicatrizal en la úvula.

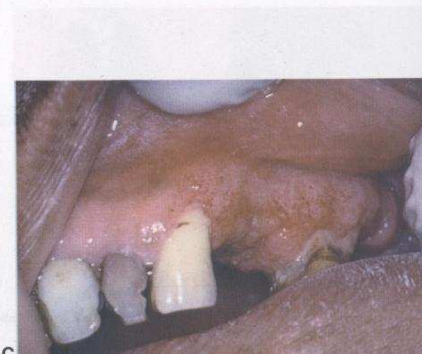


Fig. 13-20. A a C. Paracoccidioidomycosis. Lesiones gingivales.





A

Paracoccidioidomicosis y candidiasis oral. Se observan lesiones blancas y amarillentas en la mucosa bucal. El diagnóstico se confirmó por cultivo y estudio histopatológico.



B

Se observan lesiones blancas y amarillentas en la mucosa bucal. El diagnóstico se confirmó por cultivo y estudio histopatológico.



C

Fig. 13-21. A a C. Paracoccidioidomicosis. Lesiones tempranas blancas superficiales algo induradas.



Fig. 13-22. Paracoccidioidomicosis. Nódulo frío.

Se observan lesiones blancas y amarillentas en la mucosa bucal. El diagnóstico se confirmó por cultivo y estudio histopatológico.

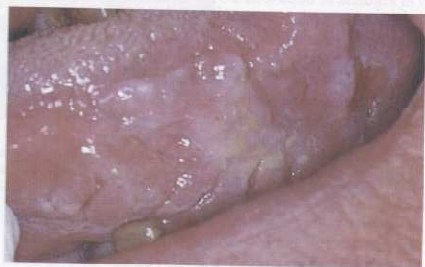


Fig. 13-23. Paracoccidioidomicosis. Lesiones tempranas en la lengua.

Se observan lesiones blancas y amarillentas en la mucosa bucal. El diagnóstico se confirmó por cultivo y estudio histopatológico.



Fig. 13-24. Hiperpigmentación por síndrome de Addison debido a compromiso suprarrenal.

Se observan lesiones blancas y amarillentas en la mucosa bucal. El diagnóstico se confirmó por cultivo y estudio histopatológico.

## HISTOPLASMOSIS

Esta micosis profunda se ha convertido en una enfermedad oportunista de observación cada vez más frecuente en pacientes inmunodeprimidos por agentes farmacológicos o por el SIDA.

Su agente causal es *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*. Es un hongo que se desarrolla en suelos húmedos, ácidos, en especial con excrementos de aves y de murciélagos. Las temperaturas medias habituales oscilan entre 18 y 25 grados con una humedad de alrededor del 60 al 90%.

La cuenca del Río de la Plata es la región endémica en la Argentina.

No se han comunicado casos de transmisión interhumana. La enfermedad se adquiere por inhalación y es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación que oscila en 4:1.

El microorganismo tiene dos formas reconocidas: la micelial y la levaduriforme. La primera es la forma saprofita y la segunda se desarrolla a 37°C dentro de los organismos infectados. La micelial puede presentar dos tipos de conidios: los macroconidios de 8 a 15 micrones de diámetro y los microconidios, formaciones ovaladas y lisas de 2 a 5 micrones. Estos últimos se consideran las partículas infectivas por excelencia, ya que por su tamaño pueden alojarse en los bronquiolos terminales y en los alvéolos.

A los 37°C ocurren transformaciones genéticas, bioquímicas y físicas que conducen a la forma de levadura.

La enfermedad es limitada por la inmunidad celular \*Ver cap. 5. Las personas pueden alojar las levaduras por años sin desarrollar enfermedad, pero si el sistema inmunitario sufre alguna alteración por la acción de fármacos o por alguna enfermedad como la infección por HIV, a partir de esos focos latentes pueden desarrollarse alteraciones orgánicas.

Las formas clínicas de la histoplasmosis pueden clasificarse en:

1. Histoplasmosis de primoinfección.
2. Histoplasmosis diseminada aguda.
3. Histoplasmosis crónica diseminada (forma bucofaríngea).
4. Pulmonar crónica cavitaria.

### Histoplasmosis de primoinfección

En general se presenta en forma asintomática y se detecta por el viraje de pruebas cutáneas con histoplasmina de negativa a positiva, por pruebas serológicas y por la aparición tardía de calcificaciones pulmonares, ganglionares, esplénicas y hepáticas.

En ocasiones puede generar enfermedad pulmonar aguda 10 a 15 días después de la exposición. Puede presentar fiebre, astenia, tos seca, dolor torácico, decaimiento general y mialgias.

### Histoplasmosis diseminada aguda

Antes de la aparición del SIDA, esta forma solía verse en niños y en ancianos, en los que las prematuridad, la des-

nutrición, los linfomas y los tratamientos antineoplásicos suelen ser los condicionantes. Hoy es en la infección por HIV donde se ve con mayor frecuencia. Se caracteriza por pérdida de peso y un gran deterioro general con picos de fiebre, anemia, leucopenia, lesiones cutaneomucosas múltiples y destructivas y hepatoesplenomegalia. Es de mucha gravedad si no se trata convenientemente. Presenta con frecuencia compromiso bucal (véase cap. sobre SIDA).

### Histoplasmosis crónica diseminada

Suele observarse sobre todo en hombres de más 50 años, delgados, con tos y afonía. La mayoría tiene algún factor predisponente, como alcoholismo y tabaquismo, diabetes, ingesta de pequeñas dosis de corticoides por períodos prolongados, tumores. El estado general está algo resentido y suelen verse úlceras granulomatosas en la boca, la faringe y la laringe. Esto ocasiona dificultades en el habla, la masticación y la deglución. La afonía es característica. Los pulmones pueden estar afectados y mostrar infiltrados difusos que a veces semejan una tuberculosis, con la cual puede asociarse y complicar más el cuadro. Puede haber febrícula, hepatoesplenomegalia, insuficiencia suprarrenal, adenopatías hiliares, peritonitis y endocarditis. Puede afectar las fosas nasales con lesiones ulceradas que no suelen afectar el cartilago ni el hueso, aunque en algunos casos ha ocurrido la destrucción del tabique nasal como en la leishmaniasis.

Las lesiones bucales son muy frecuentes. La más destacable es la úlcera con bordes irregulares, con zonas centrales necrobióticas blanquecinas, en las que a menudo se observa un puntillado rojizo como en la paracoccidioidomicosis. Son características las úlceras mediolinguales (figs. 13-25 a 13-28).

La macroquelia, en particular del labio inferior, la macroglosia y el agrandamiento por infiltración del paladar con hundimiento lineal en el rafe medio también son aspectos notables en esta enfermedad. A la palpación estos sectores se notan duros pero elásticos, a diferencia de la paracoccidioidomicosis en la que presentan una dureza similar a la del cuero (figs. 13-29 a 13-33).

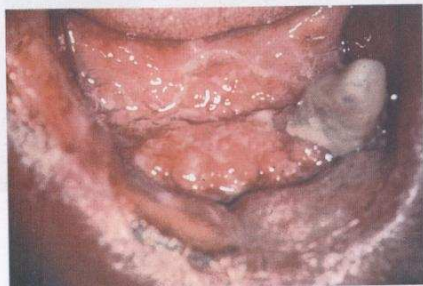


Fig. 13-25. Histoplasmosis. Úlcera en el piso de la boca.



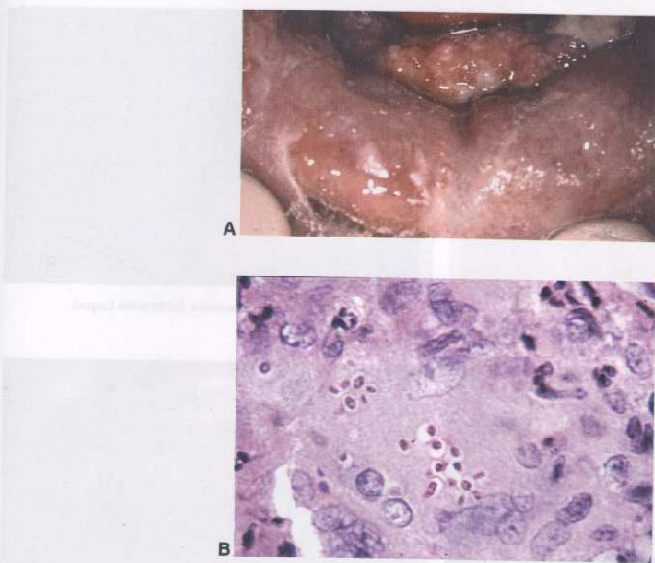


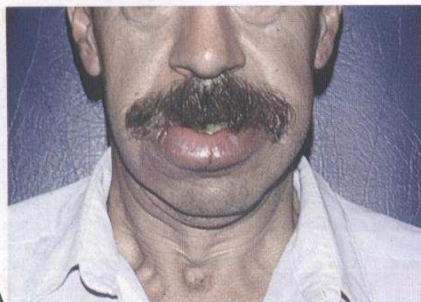
Fig. 13-26. A. Histoplasmosis. Úlcera en el labio. B. Toma con gran aumento de un proceso granulomatoso en el seno del cual se aprecian células gigantes ocupadas centralmente por pequeños cuerpos fucsínófilos (técnica de PAS) ovoideos, dispuestos en pequeños grupos de 4 a 6 microcentros con espacio claro alrededor. Es el aspecto característico de *Histoplasma capsulatum*. En este caso, la reacción con histoplasmina (cutánea) fue francamente positiva.



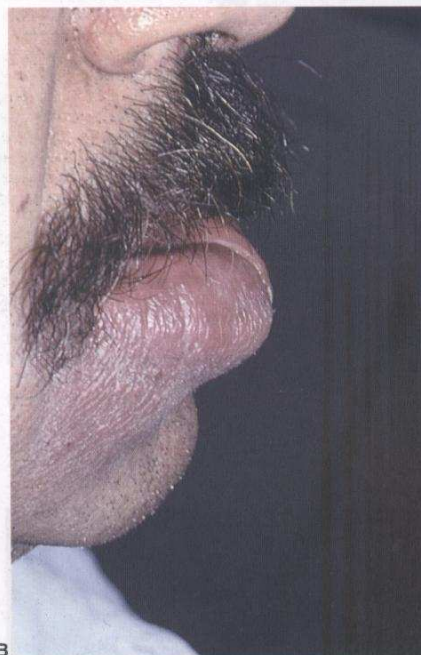
Fig. 13-27. Histoplasmosis. Úlcera en el labio.



Fig. 13-28. Histoplasmosis. Úlcera mediolingual.



A



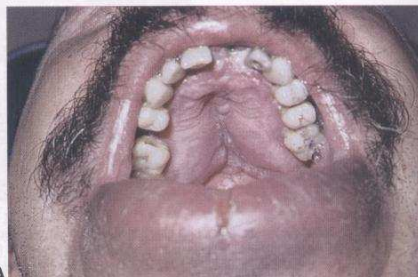
B

Fig. 13-29. A y B. Histoplasmosis. Macroqueilita.

También se han observado lesiones blanquecinas, que no se desprenden por raspado, con base algo indurada, irregulares, de distintos tamaños, que suelen rodearse de erosiones a combinarse con ellas, lesiones nodulares, sobre todo en lengua. Éstas son lesiones tempranas, ya que



Fig. 13-30. Histoplasmosis. Infiltración lingual.



A



B

Fig. 13-31. A y B. Histoplasmosis. Infiltración palatina.

la diseminación hemática llevó hasta allí el proceso granulomatoso que luego se ulcerará (véase cap. sobre SIDA)

Las encías pueden afectarse con úlceras de fondo granulomatoso que destruyen los tejidos periodontales produciendo movilidad y pérdidas dentarias. El tratamiento





Fig. 13-32. A y B. Histoplasmosis. Úlceras labiales.



Fig. 13-33. Histoplasmosis. Úlcera palatina.



Fig. 13-34. Histoplasmosis. Lesión ulcerogranulomatosa gingival.

eficaz consiste en la administración de compuestos azólicos, ketoconazol 400 mg/día durante 1 año o itraconazol 200 a 400 mg/día durante 6 meses por vía oral en ambos casos. Es preferible este último porque es algo más eficaz, resuelve el cuadro en general en menos tiempo y tiene efectos adversos menos importantes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bodey GP. Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Raven; 1993.
- Challacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:202-10.
- Christie A, Peterson JC. Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. Am J Public Health 1945;35:1131-47.
- Coogan MM, Fidel PL Jr, Komesu MC, Maeda N and Samaranyake LP, B) Candida and mycotic infections. Advanced in Dental Research. 2006, 19:130-138.
- Correa AL, Restepo A, Franco L, et al. Paracoccidioidomycosis. Coexistencia de lesiones extrapulmonares y patología pulmonar saliente. Descripción de 64 pacientes. Acta Med Colomb 1991;16:304-8.
- Edwards JE Jr. Invasive candidiasis infections. N Engl J Med 1991;324:1060-2.
- Fernández Feijoo J, Diz Dios P, Otero Cepeda XL et al. Valor predictivo de la candidiasis oral como marcador de evolución a SIDA. Med. oral patol, oral cir. bucal (Ed.impr.), ene-feb. 2005, vol.10, no.1, p.32-40. ISSN 1698-4447.
- Fotos PG, Ray TL. Oral and perioral candidosis. Semin Dermatol 1994;13:118-24.
- Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidosis. Clinical, historical and therapeutic features of 190 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:41-9.
- Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-51.
- Goodwing RA Jr, Des Prez RM. Histoplasmosis. Am Rev Respir Dis 1978;117:929-56.
- Goodwing RA Jr, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. South Med J 1973;66:13-25.
- Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998;104:33-9.
- Keath EJ, Kobayashi GS, Medoff G. Classification of Histoplasma capsulatum by restriction fragment length polymorphisms in a nuclear gene. J Clin Microbiol 1992;30:2104-07.
- Kenneth JR. Candida, Aspergillus y otros hongos oportunistas. In:

174

- Kenneth J. Ryan, MD, C. George Ray, MD. Sherris Microbiología Médica. 4a. ed. México: MacGraw-Hill Interamericana; 2005, p.725-31.
- Kersulyte D, Woods JP, Keath EJ, et al. Diversity among clinical isolates of *Histoplasma capsulatum* detected by polymerase chain reaction with arbitrary primers. *J Bacteriol* 1992;174:7075-9.
- Kritski AL, Lemle A, de Sousa GRM, et al. Pulmonary function changes in acute stage of histoplasmosis, with follow-up. *Chest* 1990;97:1244-5.
- Londero AT, Ramos CD. Paracoccidioidomicose: Estudo clinico-micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *J Pneumol (Bras)* 1990;16:129-32.
- Londero AT. Paracoccidioidomicose: Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *J Pneumol (Bras)* 1986;12:41-57.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin RD. Micosis. En: Mandell, Bennett, Dolin. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 5a ed. Editorial Médica Panamericana; 2002. p.3216-3378.
- Meunier F. Prevention of mycosis in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987;9:408-16.
- Odds FC. Candida and candidosis. A review and bibliography. 2nd ed. London: Bailliere-Tindall; 1998.
- Peterson DE. Oral candidiasis. *Clin Geriatr Med* 1992;8:513-27.
- Rex JH, Rinaldi MG, Pfaffler MA. Resistance of candida species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1-8.
- Rossie K, Guggenheimer J. Oral candidiasis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997;9:635-41.
- Tobon AM, Orozco B, Estrada S, et al. Paracoccidioidomycosis and AIDS. Report of de first Colombian cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40:377-81.
- Varon SG, Pacheco A y Lázare LJ. Aislamiento e Identificación Micológica de Paracoccidioides brasiliensis de una lesión bucal: Reporte de un caso. *Acta odontol. venez.* mayo 2005, vol.43, no.2, p.141-145. ISSN 0001-6365.
- Yumna M, Romero Z, García Gil M et al. Tuberculosis, un Problema que no debe Ignorar el Odontólogo. *Acta odontol. venez.* ene. 2002, vol.40, no.1, p.61-66. ISSN 0001-6365.

A



## Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son de gran prevalencia en la cavidad bucal, en especial si se tienen en cuenta las de origen dentario. En este capítulo se desarrollan las que afectan solo a la mucosa oral.

## ACTINOMICOSIS

La actinomicosis es una infección producida por bacterias anaerobias o microaerófilas que habitualmente colonizan la cavidad oral, el tracto gastrointestinal, los bronquios y la vagina. Se caracteriza por la formación de focos purulentos rodeados de una fibrosis densa. El antiguo concepto que consideraba a la actinomicosis una enfermedad exógena cuyo agente causal se introducía en el organismo por el hábito de masticar pajas o pasto y donde el trabajo de granja era un factor de riesgo quedó desterrado por completo. Hoy se sabe que es una enfermedad endógena cuyo agente causal coloniza las membranas mucosas.

El principal agente causal es una bacteria grampositiva: *Actinomyces israelii*. Sin embargo, son causas confirmadas de esta enfermedad, aunque con menos frecuencia, *Actinomyces naeslundii*, *A. odontoliticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri* y *Propionibacterium propionicum* (antes *Arachnia propionica*).

En la actinomicosis hoy se tiene el concepto de infección polimicrobiana. Si bien el agente primordial es *A. israelii*, se considera que una serie de copatógenos contribuyen a la inhibición de las defensas del huésped y a la disminución de la tensión de oxígeno. Así, según el sitio de la infección, se han aislado *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Streptococcus* y enterobacterias.

Se ha denominado la "enfermedad peor diagnóstica" por la frecuencia con que su diagnóstico se pasa por alto. La situación de una tumefacción tratada en forma empírica con antibióticos, con mejoría transitoria y recaída posterior, debe ser sospechosa de actinomicosis.

Es una enfermedad de observación en la edad mediana. Es poco frecuente antes de los 10 años y después de los 60. Los varones son afectados con más frecuencia

que las mujeres, en una proporción de 3:1. Se esgrimen muchas veces suele ser tratada en forma empírica, por lo que se cree que hay subregistro.

Existen formas orocervicofaciales, torácicas, abdominales, pelvianas, del sistema nervioso central, musculoesqueléticas y, rara vez, diseminadas. Nos ocuparemos, obviamente, de las primeras.

## Formas orocervicofaciales

En la zona orocervicofacial (OCF), la infección muchas veces suele ser tratada en forma empírica, por lo que se cree que hay subregistro.

El primer paso para la instauración de una actinomicosis OCF es la ruptura de la barrera mucosa. Los tratamientos odontológicos, las cirugías y los traumatismos orales suelen ser la puerta de entrada. Puede haber una fase inicial flogósica, aguda y dolorosa. Sin embargo, lo más llamativo es la fase crónica, con una lesión dura, fibrótica, que se propaga por contigüidad, con lentitud y sin respetar los planos tisulares. En el aspecto clínico, esta se traduce por la aparición de una tumefacción dura, única o múltiple, cuyo sitio más clásico en la región facial es el ángulo mandibular. Puede verse en las mejillas, en las regiones submentoniana y retromandibular y en la articulación temporomandibular (ATM). En algunos casos, la induración se percibe como si fuera madera y suele confundirse con algún proceso maligno. Las lesiones maduran, se reblandecen y se resuelven con supuración por varias bocas de fistulas. El pus es amarillo con granulaciones, llamadas gránulos de azufre, donde es posible hallar a los *Actinomyces*. Las fistulas por lo habitual terminan en la piel con un aspecto botriomicoide, pero pueden ir a órganos vecinos o al hueso. A veces se cierran y vuelven a abrirse. Como adelantáramos, la extensión es por contigüidad. Pueden extenderse a la carótida, el cráneo, la columna cervical, la tráquea y el tórax (figs. 14-1 a 14-4).

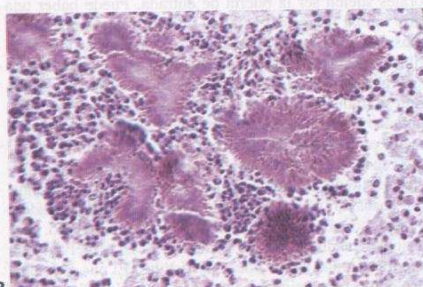
Histológicamente se observa una zona externa de granulación con colágeno y fibroblastos. En el centro hay una formación purulenta con neutrófilos rodeando los gránulos de azufre, que son conglomerados de microorganismos. Éstos son muy importantes para el diagnósti-



Fig. 14-1. Actinomicosis.



A



B

Fig. 14-2. A. Actinomicosis. Polifistulas. B. Colonia de *Actinomyces israelii*. La bacteria se dispone en colonias fuertemente eosinófilas con centro basófilo y clavaz periféricas. Están rodeadas por polimorfonucleares, histiocitos y plasmocitos. Es la imagen típica del absceso actinomicótico.

co de la enfermedad. Puede haber muchos lóculos de supuración separados por tejido de granulación y coalescer. Se pueden ver linfocitos y células plasmáticas, a veces eosinófilos y hasta células multinucleadas, en especial en las lesiones pulmonares. La supuración es la característica distintiva de esta enfermedad en su forma activa,



Fig. 14-3. Actinomicosis.



Fig. 14-4. Actinomicosis.

El tratamiento se realiza con penicilina. Deben administrarse cantidades importantes y sostenidas en el tiempo para evitar las recidivas. En general, para los casos graves se requieren 18 a 24 millones de unidades por vía intravenosa por día durante 2 a 6 semanas. Luego se sigue con amoxicilina, ampicilina o penicilina por vía oral durante 6 a 12 meses. Las formas orocervicofaciales suelen tener un tratamiento menos prolongado. En los pacientes alérgicos a la penicilina se indican tetraciclinas, eritromicina, doxiciclina o clindamicina. Si se detecta una flora acompañante importante, es útil incluir un régimen que actúe sobre ella en la primera parte del tratamiento. En algunos casos puede considerarse razonable el drenaje percutáneo combinado con el tratamiento farmacológico.

## SÍFILIS

La sífilis es una enfermedad infectocontagiosa producida por *Treponema pallidum*. La transmisión es fundamentalmente sexual, aunque en forma accidental el contagio puede ocurrir. Es importante tener en cuenta la transición transplacentaria, pues la sífilis congénita presenta una morbimortalidad alta, aun con el tratamiento correcto. En este sentido, es muy importante el control de la mujer embarazada.

Para una mejor comprensión de esta enfermedad, puede dividirse en dos grandes períodos: sífilis temprana o precoz y sífilis tardía.



La sífilis temprana o precoz comprende los períodos primario, secundario y latente precoz. La sífilis tardía abarca la latencia tardía, el terciarismo con los clásicos gomias, la sífilis cardiovascular y la neurosífilis.

Esta clasificación tiene valor epidemiológico porque considera la posibilidad de transmisión de la enfermedad. La sífilis temprana es la que presenta mayor riesgo de contagio. La tardía con lesiones no habitadas por treponemas es contagiosa en forma excepcional, de manera específica a través de la vía transplacentaria.

### Sífilis primaria

La sífilis primaria comprende la incubación y el complejo primario sifilítico.

La incubación es un período asintomático que puede durar entre 3 y 90 días con una media de 21 días.

El complejo primario sifilítico consta del chancro y de su adenopatía satélite. El chancro aparece en el sitio de inoculación. Lo más frecuente es hallarlo en los genitales. Dentro de las localizaciones extragenitales, la cavidad oral es uno de los lugares más comunes. El clásico es el conocido como chancro duro o de Hunter. Comienza con una pápula que erosiona y presenta una lesión única, cuyo fondo es de color carne cruda, duro, casi fibroso e indoloro. Puede haber muchas variantes. En pacientes HIV positivos es común observar chancros múltiples. Las lesiones atípicas dependen de la cantidad de treponemas inoculados, del estado inmune del paciente, de los tratamientos antibióticos intercurrentes y de la impetiginización de la lesión. La adenopatía suele aparecer 4 a 7 días después del chancro y lo acompaña, para permanecer por un tiempo después de su desaparición. De allí la descripción de los clásicos al acotar que la adenopatía sigue al chancro como la sombra al cuerpo y es su testigo póstumo (Ricord). En la región oral, la adenopatía se caracteriza por tomar ganglios cervicales y submaxilares, uno de ellos de mayor tamaño que el resto, llamado capitán o prefecto. Da la impresión de una respuesta ganglionar desmedida ante la lesión que acompaña. Los sitios más comunes son los labios, la lengua, las amígdalas y las encías. El chancro suele curar en 3 a 6 semanas y, como dijéramos, la adenopatía persiste un tiempo más (figs. 14-5 y 14-6).

Para confirmar el diagnóstico en este período se pueden realizar exámenes en microscopio de campo oscuro



Fig. 14-5. Chancro sifilítico.

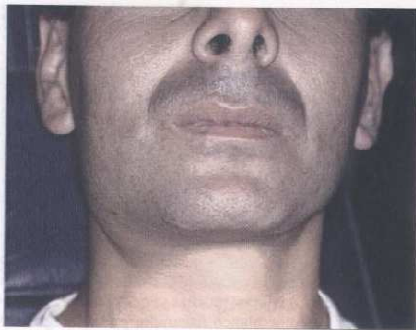


Fig. 14-6. Chancro sifilítico y adenopatía satélite.

del material del chancro, VDRL a partir del día 12 y FTA-ABS o TPHA. \*Ver cap. 5.

### Sífilis secundaria

Es el estudio clínicamente más florido de la sífilis. Puede afectar muchas partes del organismo de manera que propone un amplio diagnóstico diferencial. Por tal razón ha recibido la denominación de *la gran simuladora* y justifica el dicho "quien conoce de sífilis conoce de medicina".

Durante el período primario comienza la diseminación hemática y linfática de los treponemas, que llegan a cualquier órgano de la economía. Alrededor de los 30 a 40 días de aparecido el chancro empieza el período secundario. En esta etapa suelen presentarse lesiones en la piel y las mucosas, síntomas generales, renales, digestivos, articulares, ganglionares y del SNC. El secundarismo se caracteriza por la multiplicación y la diseminación de espiroquetas, que perdura hasta que opera una respuesta inmune en el huésped capaz de ejercer cierto control sobre ellas.

Las adenopatías generalizadas constituyen una característica importante. Esta polimicroadenopatía está constituida por ganglios pequeños, no flegmáticos y con frecuente afectación de los epitrocleares y los occipitales. Por este motivo, los clásicos decían que *el pulso de la sífilis se palpa en la nuca*.

Las lesiones de la piel son muy importantes. Máculas, maculopápulas, pápulas y a veces pústulas pueden observarse en distintos períodos de estado. Suelen comenzar como manchas rosadas a rojas de 3 a 10 mm de diámetro, que evolucionan a pápulas y rara vez pueden llegar a pústulas. Pueden verse distintas lesiones al mismo tiempo. Son muy características las lesiones en las palmas y las plantas. En ocasiones hay descamación superficial de las lesiones, en cuyo caso reciben el nombre de sífilides papuloescamosas. Cuando hay compromiso de los folículos pilosos (sífilides foliculares), se pueden producir placas de alopecia con afinamiento y pérdida de la cola de las cejas. En áreas intertriginosas, como la vulva, la región perianal, los pliegues submamarios, el escroto, los pliegues axilares, los espacios interdigitales de las manos

y los pies, las pápulas crecen, se juntan y erosionan para producir placas indoloras, húmedas, de coloración blanco grisácea o eritematosa, muy contagiosas, denominadas condilomas planos. En las recurrencias, las lesiones secundarias cutáneas suelen ser menos floridas, infiltradas y asimétricas. Los condilomas planos son igualmente frecuentes.

En la mucosa oral, las lesiones suelen ser muy frecuentes, variadas y muchas de ellas posibilitan un diagnóstico clínico claro de la enfermedad, que lógicamente deberá confirmarse con la serología.

Pueden observarse manchas rojas en las fauces, lo cual constituye la angina sifilítica que en su progreso laríngeo se acompaña de una afonía muy característica.

Las manchas opalinas, muchas veces placas, se caracterizan por su color blanco nacarado, perlado, agrisado sobre una base rojiza. En ocasiones toman un aspecto leucoplasiforme. Suelen aparecer en la mucosa del labio, el velo de paladar y la lengua (figs. 14-7 y 14-8).

Son clásicas las depapilaciones linguales en forma de lesiones redondeadas, ovales o irregulares que se han llamado áreas en pradera segada de Cornill. Plantean el diagnóstico diferencial con la candidiasis eritematosa (fig. 14-9).

Las pápulas son lesiones de consistencia firme, opalinas, parecen erosionadas en su superficie, pero en el examen histológico no se evidencia tal apariencia. Se agru-



Fig. 14-9. Lengua en pradera segada.

pan y se agrietan y se fisuran. Son muy típicas las del borde y la cara ventral de lengua (figs. 14-10 a 15-15). Se observan también en el paladar blando, la mucosa del labio y en los carrillos. Cuando llegan a las comisuras suelen fisurarse y dan el signo de la pápula partida. Pueden agruparse e hipertrofiarse, con lo que constituye los condilomas planos orales. Cuando las pápulas gigantes se asientan en el dorso lingual suelen producir un agrandamiento en la zona y aumentar la imagen de pequeños surcos que adoptan las formas de X, Y o Z (fig. 14-16).



Fig. 14-7. Placas opalinas.



Fig. 14-10. Pápulas sifilíticas.

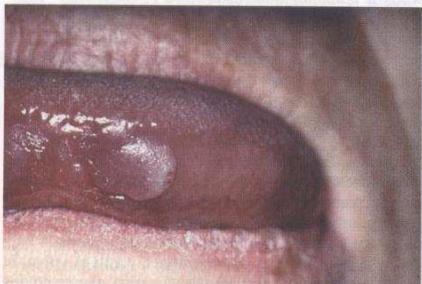


Fig. 14-8. Placas opalinas.



Fig. 14-11. Pápulas sifilíticas.





Fig. 14-12. Pápulas sifílicas.



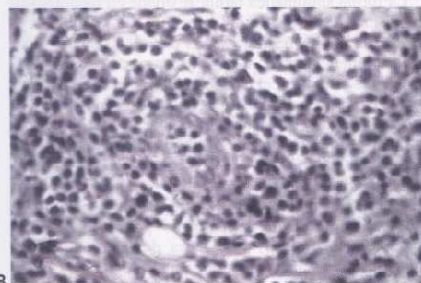
Fig. 14-14. Pápulas sifílicas.



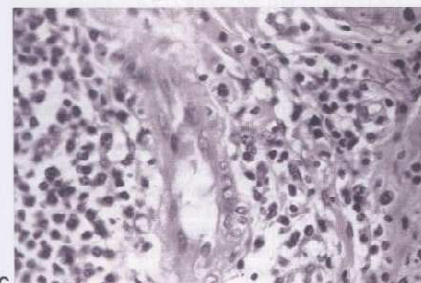
A



Fig. 14-15. Pápulas sifílicas.



B



C

Fig. 14-13. A. Pápulas sifílicas. B. Sifilis. Puede apreciarse hiperplasia angioendotelial rodeada por elementos linfocitos con frecuentes plasmocitos. C. El mismo caso de B con endotelios hiperplásicos e infiltrados plasmocitarios perivascular.

Se han observado también lesiones vegetantes tardías que suelen aparecer seis meses o más después del chancre y no estar acompañadas por otras manifestaciones, lo cual sugiere una respuesta inmune más eficaz del huésped. Se ubican en el paladar blando, la cara ventral de lengua y los carrillos (figs. 14-17 y 14-18).

Los síntomas generales incluyen fiebre de bajo grado, sudoración nocturna, malestar general, anorexia, faringi-



Fig. 14-16. Pápulas sifílicas. Cuando se asientan en la lengua, por su aspecto elevado suelen adoptar las formas de letras como la "Y" o la "X".



Fig. 14-17. Pápulas tardías.



Fig. 14-18. Pápulas tardías.

tis, laringitis, pérdida de peso, alteraciones de la voz y artralgias.

Hay afección del SNC con cefaleas y meningismo. Puede haber alteración individual de los nervios craneales, en especial del II al VIII. Debilidad facial, trastornos visuales y pérdida auditiva son una consecuencia de esto.

Los trastornos renales comprenden glomerulonefritis por inmunocomplejos, proteinuria, síndrome nefrótico agudo y, muy rara vez, glomerulonefritis hemorrágica.

Puede observarse hepatitis con un nivel de fosfatasa alcalina en extremo alto. Suele presentarse junto con proctitis sífilítica y en general en asociación con la práctica del coito anal.

Las alteraciones gastrointestinales se manifiestan por infiltración y ulceración del tracto.

Pueden observarse sinovitis, osteítis y periostitis acompañadas por dolor nocturno que aumenta con el calor.

### Sífilis latente

Por definición, se trata de un estadio con positividad de pruebas treponémicas pero ausencia de lesiones clínicas y líquido cefalorraquídeo y radiografía de tórax normales. No implica falta de progresión de la enfermedad. La sífilis latente temprana (los primeros 4 años) es el período en el cual puede producirse una recurrencia (el 90% ocurren en el primer año) y por lo tanto es un esta-

dio potencialmente contagioso. La sífilis latente tardía está asociada con una resistencia a la reinfección y a la recurrencia, de modo que es un estadio excepcionalmente contagioso. Sin embargo, puede haber contagio por vía transplacentaria de la mujer embarazada a su hijo. Para algunos autores, la sífilis latente temprana comprende hasta los 2 años de enfermedad y la tardía después de los 2 años.

### Sífilis tardía

Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria progresiva a la que llegan pocos pacientes no tratados. Puede manifestarse en cualquier parte del organismo. Tradicionalmente se divide en neurosífilis, sífilis cardiovascular y sífilis gomatosas. Las pruebas serológicas específicas siempre son reactivas, mientras que las no treponémicas pueden ser reactivas o no.

### Neurosífilis tardía

Puede dividirse en asintomática y sintomática. La primera se caracteriza por no presentar manifestaciones clínicas de compromiso neurológico, pero sí anomalías del líquido cefalorraquídeo, como pleocitosis, concentración elevada de proteínas, disminución de glucosa y reacción positiva a pruebas serológicas sífilíticas. Es la forma más frecuente de neurosífilis tardía.

La forma sintomática tardía se divide en meningovascular (inflamatoria) y parenquimatosa (degenerativa).

La neurosífilis meningovascular está mediada por endarteritis obliterante típica. Afecta los vasos de pequeño calibre de las meninges, el encéfalo y la médula espinal, con lo que ocasiona múltiples áreas de infarto pequeñas. En el aspecto clínico, esto se traduce por la presencia de crisis epilépticas focales o generalizadas, hemiplejías o hemiparesias y afasia.

La forma parenquimatosa se destaca por la destrucción real de las células nerviosas, en especial de la corteza cerebral. Comprende la parálisis general progresiva (compromiso cortical) y la tabes dorsal (compromiso medular). El resultado de este daño parenquimatoso del sistema nervioso es una combinación de trastornos psiquiátricos y neurológicos, entre los que se destacan paranoia, labilidad emocional, descuido en el aspecto, reflejos hiperactivos, alucinaciones, ilusiones, delirios, megalomanía, disminución de la memoria reciente, del juicio y de la introspección, balbuceo. Los daños parenquimatosos en la médula espinal están representados por desmielinización de la columna posterior y de las raíces dorsales y sus ganglios. Esto conduce a la característica marcha atáxica con base amplia y taconeos, parestesias, dolores paroxísticos, terebrantes y lancinantes. Se producen trastornos vesicales, incontinencia fecal, impotencia, pérdida de la sensibilidad dolorosa profunda y térmica, ausencia de los reflejos rotulianos y aquilianos y pérdida del sentido de la posición. Se presentan el signo de Romberg (incapacidad de permanecer parado con los pies juntos y los ojos cerrados sin caerse) y artropatía de Charcot (enfermedad articular degenerativa trófica). El mal perforante plantar como consecuencia de las ulceraciones

por fal  
en la e  
cubrió  
racion  
nume  
Argyll  
acom  
estímu  
signo  
cleritis  
retina  
tan co  
facial,  
faciale  
sílabas  
III, y I  
La r  
recer 5  
dad, la  
dorsal,

### Sífilis

Deb  
de sífi  
por en  
vasa v  
produc  
elástico  
aneuri  
afectan

### Sífilis

Bás  
granul  
tubérc  
mis y  
que se  
cara y  
boca.

Los  
mis qu  
miento  
los gen  
affecta  
el pal  
tamañ  
semeja  
puede  
macio  
según  
ciones  
En  
frecue  
puede  
En  
ral, in  
de me  
necro  
con ca



por falta de sensibilidad solía describirse con frecuencia en la era preantibiótica. El mal perforante bucal se descubrió afectando el paladar y dando por resultado perforaciones buconasales y bucosinusales. Se observan numerosos trastornos oculares, como las pupilas de Argyll-Robertson (una pupila pequeña irregular que se acomoda a la visión cercana pero que no reacciona a los estímulos lumínicos ni dolorosos), atrofia óptica con el signo de visión en cañón de escopeta, iridocyclitis, epiescleritis, vitritis, retinitis, panuveítis, desprendimiento de retina y papilitis. Los pares craneales VII y VIII se afectan con mayor frecuencia, con pérdida de expresión facial, temblor de los labios, la lengua y los músculos faciales y dificultad para articular palabras de muchas sílabas. También pueden afectarse los pares craneales II, III, y IV.

La neurosífilis meningovascular en general suele aparecer 5 a 10 años después del comienzo de la enfermedad, la parálisis general 15 a 20 años después y la tabes dorsal, 25 a 30 años más tarde.

### Sífilis cardiovascular

Debido al éxito del tratamiento antibiótico, esta forma de sífilis es excepcional en la actualidad. Se caracteriza por endarteritis obliterante generalizada que afecta los vasos vasorum de la aorta. Como consecuencia de ello se produce necrosis de la media con destrucción del tejido elástico, que condiciona una aortitis con formación de un aneurisma sacular o, más rara vez, fusiforme. Pueden afectarse otras arterias de gran calibre, como la temporal.

### Sífilis benigna tardía (goma)

Básicamente se caracteriza por la aparición de lesiones granulomatosas, destructivas y crónicas. Pueden ser tubérculos y gomas. Los primeros se asientan en la dermis y suelen agruparse y formar placas duras e indoloras que se necrosan y se ulceran. Se ubican en el dorso, la cara y los miembros superiores. Son muy raros en la boca.

Los gomas son granulomas localizados en la hipodermis que pasan por los períodos de crudeza, reblandecimiento, ulceración y cicatrización. Suelen observarse en los genitales, la cabeza y la mucosa oral. Los huesos más afectados son la tibia, la clavícula, el peroné, el frontal y el palatino. Pueden ser únicos o múltiples y variar su tamaño desde focos microscópicos hasta grandes masas semejantes a tumores. Son localmente destructivos y pueden producir fracturas o daños articulares. Las formaciones gomatosas pueden afectar diversos órganos y, según la estructura anatómica afectada, causar perforaciones, fibrosis, obstrucciones, etc.

En la cavidad oral, los gomas se localizan con mayor frecuencia en el paladar duro y en la lengua. También pueden afectar el paladar blando y los labios.

En el paladar duro se observa como una lesión tumoral, indolora, de coloración purpúrea. Luego de un par de meses se reblandece, resuma una sustancia gomosa, se necrosa y termina produciendo una perforación palatina con comunicación buconasal. Las alteraciones en la voz

y el reflujo nasal son consecuencias que se pueden paliar con una prótesis.

En el paladar blando, el goma suele acarrear su inmovilidad con reflujo de líquidos a la nariz y destrucciones importantes.

En los labios suele ser difuso. Es más frecuente en la zona media del labio inferior. Puede tomar un aspecto elefantásico (sífiloma). Se resuelve dejando deformidades y cicatrices en sacabocados, atrofías, no retráctiles y a veces arciformes.

La lengua puede afectarse en el dorso o en sus bordes, con generación de macroglosia. Puede tomar el aspecto de esclerogomas donde se desarrollan bandas de esclerosis que encierran nódulos con cicatrices.

En la parte media del dorso lingual puede verse la esclerosis sífilítica. Esta lesión suele adoptar dos formas: superficial y profunda. En la primera se ve un dorso lingual con zonas redondeadas rojas o blancas despalladas, duras, brillantes, únicas o en escaso número, acompañadas a menudo de placas leucoplásicas. Se denomina lengua glaseada o de vidrio. La forma profunda presenta esclerosis que involucran el músculo y dan un aspecto de lobulaciones rojas y blancas, duras y separadas por surcos. Esta forma recibe el nombre de glositis intersticial. Sobre estas lesiones era común ver el asentamiento de carcinomas espinocelulares como el final de una secuencia que incluía la sífilis, los gomas, la lengua glaseada, la glositis intersticial, el hábito de fumar, la leucoplasia y el carcinoma espinocelular del dorso lingual.

Los tubérculos sífilíticos, como se anticipó, son rarísimos en la cavidad oral. Cuando aparecen lo hacen en el velo de paladar, los labios y la lengua. Se presentan como pequeñas elevaciones que se ulceran pronto.

Todas estas lesiones responden al tratamiento con penicilina u otros antibióticos eficaces para la sífilis.

### Sífilis congénita

La sífilis congénita, mal llamada en una época heredo-sífilis, se produce por el contagio de la madre enferma a su hijo en la vida intrauterina. Se origina por el pasaje de treponemas maternos a la circulación fetal a través de la placenta. Puede provocar la muerte del feto y abortos después del quinto mes de gestación.

Según el momento de aparición de las manifestaciones clínicas, se divide en dos períodos precoz y tardío.

### Sífilis congénita precoz

Se manifiesta antes de los 2 años de vida. Algunas lesiones, como el pénfigo sífilítico, la coriza y la hepatoesplenomegalia, pueden aparecer al nacer y son auténticamente congénitas, pero la mayoría suelen verse a partir del tercer mes de vida. Se debe a una espiroquetemia masiva. Es comparable al secundarismo del adulto. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano o tejido. Sus manifestaciones pueden clasificarse en cutaneomucosas, viscerales y óseas.

*Cutaneomucosas:* el ya mencionado pénfigo o penfigoide sífilítico se caracteriza por la presentación de numerosas ampollas, con preferencia de localización pal-

se tardía  
y a la  
malmen-  
por vía  
o. Para  
prende  
s de los

matoria  
atados.  
unismo.  
cardio-  
lógicas  
las no

La pri-  
nes clí-  
lidades  
centra-  
y reac-  
forma

govas-  
va).  
endar-  
cali-  
al, con  
. En el  
crisis  
emipa-

ucción  
corteza  
gresiva  
omiso  
so del  
os psi-  
para-  
eflejos  
egalo-  
uicio y  
mato-  
smie-  
orsales  
narcha  
lores  
n tras-  
érida  
sencia  
el sen-  
nberg  
intos y  
harcot  
al per-  
ciones





moplar. Son sumamente contagiosas. La coriza sifilítica, representada por rinitis obstructiva que dificulta la respiración y la alimentación, produce una secreción mucopurulenta con gran cantidad de treponemas. Las lesiones maculopapulosas con infiltración cutánea difusa en la cara producen fisuras cubiertas de costras con especial ubicación peribucal que dejan cicatrices radiadas muy características, conocidas como ragadias sifilíticas de Parrot. Se observan condilomas planos anogenitales y perionix con alteraciones ungulares. Las mucosas presentan lesiones como las del secundarismo del adulto. La afectación de la laringe produce un llanto especial en los lactantes, llamado signo de Sisto.

**Viscerales:** debido a la importancia del hígado en la circulación fetal, es la viscera más afectada con hepatomegalia, hepatitis lúctica y fibrosis hepática con hipertensión portal. Otras alteraciones incluyen esplenomegalias, adenopatías generalizadas, meningoencefalitis, síndrome nefrótico y muchas más alteraciones que con frecuencia conducen a la muerte.

**Óseas:** se observa osteocondritis de los huesos largos, en particular de los brazos, con fracturas que ocasionan la denominada pseudoparálisis de Parrot, debido a la inmovilización que la tumefacción y el dolor producen en el miembro afectado. También pueden producirse periostitis diafisarias en "bulbo de cebolla". En los maxilares, la osteoperiostitis difusa o localizada, en especial en zona de los caninos y los premolares, causa fiebre, dolor, deformidad, movilidad dentaria, supuración y fístulas.

### Sífilis congénita tardía

Aparece entre los 2 y los 30 años, con una media a los 12. La mayoría de las lesiones tiene su base en los gomas y los tubérculos característicos de la sífilis terciaria.

Se produce la llamada tríada de Hutchinson, compuesta por queratitis intersticial, sordera bilateral y dientes con alteraciones características. Algunos autores la transforman en tétrada al agregarle hidrartrosis bilateral de las rodillas.

Los dientes de Hutchinson caracterizan a los incisivos y los caninos superiores e inferiores de la dentición permanente por su forma de tonel, color agrisado, erosionados, cóncavos en su borde incisal con forma de media luna y presencia de diastemas.

Otra alteración dentaria importante la constituyen los molares de Moon o de Fournier, en especial el primer molar inferior, que se presenta con la superficie oclusal moriforme.

Las piezas temporarias tienden a la caída prematura, suelen ser agrisadas y con mayor predisposición a las caries.

### Estigmas sifilíticos

Son las lesiones residuales de la sífilis congénita. Atento a la gran importancia que tenía la sífilis en la era prepenicilínica, se llegaron a realizar listas muy extensas de estigmas debidos a ella, muchos de los cuales fueron y son muy discutidos. Nombraremos los más importantes



Fig. 14-19. Estigma sifilítico. Nariz en silla de montar.

y aceptados: la nariz en silla de montar por la destrucción de los huesos propios de la nariz; la frente olímpica conocida también como protuberancia de Parrot, debido a la periostitis localizada en los huesos frontal y parietales, las ragadias peribucales y perianales, las tibias en hojas de sable, el paladar ojival, la perforación palatina, la escápula escafoide y los dientes de Hutchinson y de Moon o Fournier. No se consideran hallazgos que permitan diagnósticos de certeza (fig. 14-19).

### Tratamiento

En la sífilis adquirida precoz, el tratamiento de elección es la penicilina. El tiempo prolongado de división que tiene el treponema, 33 horas, necesita valores séricos prolongados del antibiótico para que éste sea eficaz. La penicilina benzatínica es la de elección. Lo indicado es 1 ampolla semanal de 2.400.000 UI por vía intramuscular hasta totalizar cuatro.

En la sífilis tardía se utiliza un esquema similar pero de 6 semanas. En la sífilis terciaria se completa con el tratamiento de las complicaciones.

En la neurosífilis se deben garantizar niveles adecuados del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo. Por tal razón se indica penicilina G sódica intravenosa, 12 a 24 millones de UI diarias por 10 días.

Cuando el paciente es alérgico a la penicilina, las alternativas terapéuticas son tetraciclinas, 2 g diarios durante 20 días o doxiciclina, 200 mg diarios durante 20 días. La eritromicina es menos eficaz, por lo que su uso se restringe a la mujer sifilítica embarazada alérgica a la penicilina.

Para el diagnóstico serológico de la sífilis, véase el capítulo 5.

### GINGIVITIS ULCERONECROSANTE

Conocida desde la Primera Guerra Mundial como gingivitis de las trincheras o, asociada con la estomatitis ulceromembranosa, como boca de trincheras, es una afección generada por una flora mixta, fundamentalmente anaerobia. El estrés es un estado condicionante muy importante. El soldado en las trincheras con miedo, mal dormido, con deficiencias alimentarias, preocupado,

fumar  
denor  
sario  
cione  
este n  
por e  
derab  
adulto  
me d  
por el  
car m  
inter  
una m  
tosís  
te a la  
en esp  
la clín  
memb  
10 vo  
calida  
de fu  
impos  
(véas

### ESTO

Tar  
implic  
gingiv  
crosar  
como  
comie  
molar  
sa ora  
mism  
el asp  
nes qu  
tas de  
borde  
el bor  
la gin  
útil el  
antim  
tres ve



fumando en exceso es una imagen que nos recuerda la denominación de este cuadro. Sin embargo, no es necesario ser soldado, ni estar en guerra para pasar por situaciones similares, basta con vivir en grandes ciudades en este mundo convulsionado de la actualidad para pasar por estados similares. Por ello es una afección de considerable prevalencia, en especial en adolescentes y en adultos jóvenes. Se caracteriza por la necrosis crateriforme de las papilas gingivales interdientarias. Comienza por el vértice de una o unas pocas y progresa para abarcar más sectores, destruyéndolas por completo si no se interrumpe su avance. Las zonas agredidas se cubren de una membrana grisácea. El cuadro se completa con halitosis importante y un gran dolor que moviliza al paciente a la consulta. La terapéutica es a base de antibióticos, en especial para flora anaerobia, como el metronidazol o la clindamicina. Localmente, se retiran con suavidad las membranas y se aconsejan buches con agua oxigenada de 10 volúmenes, yodopovidona y clorhexidina. Mejorar la calidad de vida, la higiene bucal correcta, dejar el hábito de fumar y una alimentación adecuada son parámetros importantes para la prevención de nuevos episodios (véase cap. sobre SIDA)

### ESTOMATITIS ULCERONECROSANTE

También llamada ulceromembranosa, esta estomatitis implica la afección de la mucosa oral más allá de los tejidos gingivales. Puede comenzar como una gingivitis ulceronecrosante y luego extenderse hacia otras regiones mucosas como el paladar y los carrillos. Es bastante común su comienzo como un cuadro de pericoronaritis de los terceros molares. También se han visto casos originados en la mucosa oral sin el antecedente gingival. Básicamente, presenta la misma etiología y predisposición que el cuadro anterior. En el aspecto clínico se destaca por la formación de ulceraciones que crecen con relativa rapidez, muy dolorosas, cubiertas de membranas grisáceas, espesas y malolientes, con bordes irregulares y se asientan en el paladar, los carrillos y el borde de la lengua. La terapéutica es la misma que para la gingivitis ulceronecrosante. En este cuadro ha sido muy útil el agregado de cremas con antibióticos, corticoides y antimicóticos sobre las lesiones en aplicaciones repetidas tres veces por día (fig. 14-20). \*Ver cap. 5.



Fig. 14-20. Estomatitis ulceronecrosante.

### TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TBC) en América latina se halla controlada o en vías de control en algunos países y en otros constituye un problema de salud pública grave. De todos modos, una enfermedad que está íntimamente ligada a factores como la desnutrición, el hacinamiento, la pobreza, la falta de educación, la exclusión social, la marginalidad, la inexistencia de programas nacionales de control de la enfermedad, etc., en países que están sometidos a crisis económicas, sociales y políticas periódicas no deja de ser una preocupación permanente. Si a esto le agregamos la impresionante sobrecarga de casos que le produjo la infección por HIV, en general con un tratamiento más dificultoso y el crecimiento de las formas multirresistentes, entendemos que sigue siendo una enfermedad prioritaria para la salud pública.

La tuberculosis es una enfermedad bacteriana producida por *Mycobacterium tuberculosis* (en ocasiones puede ser causada por *M. bovis* y *M. africanum*). Se conoce como bacilo tuberculoso porque las lesiones que produce son tubérculos. Es un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Cuando se examina el esputo al microscopio, los bacilos tuberculosos teñidos con ciertos colorantes se ven rojos. Esto se debe a que retienen el colorante aun después de lavarlos con ácido y alcohol. Estos bacilos pueden permanecer latentes en los tejidos y persistir por muchos años.

La vía de contagio más común es la pulmonar. También puede ser digestiva y cutaneomucosa. La transmisión se produce por las gotitas infecciosas que quedan suspendidas en el aire provenientes de una persona con TBC pulmonar que tose. Estas gotitas infecciosas (núcleo de las gotas desecadas) pueden contarse en alrededor de 3,000 por tos. Normalmente, el contagio se produce bajo techo, que es donde las gotas se mantienen en el aire por más tiempo. La ventilación elimina los núcleos, la luz solar directa destruye estos bacilos y la oscuridad permite que puedan vivir varias horas. Los dos factores fundamentales que determinan el riesgo de exposición de una persona son la concentración de bacilos en el aire de una habitación y el tiempo de permanencia en ella.

Por lo tanto, el riesgo de infección de un individuo susceptible es alto si se encuentra en contacto prolongado, en un ambiente cerrado, con un enfermo de TBC pulmonar y baciloscopia positiva. El riesgo de transmisión de la infección de un enfermo con TBC pulmonar, con baciloscopia negativa es bajo y menor aun en los casos de TBC extrapulmonar.

La persona infectada puede mantenerse en ese estado de por vida. La gran mayoría de las personas con infección por *M. tuberculosis* que no tienen infección por HIV no llegan a enfermarse de TBC. El único marcador de la infección en estas personas infectadas por el bacilo pero que son asintomáticas es la prueba tuberculínica positiva. Sin embargo, las personas infectadas pueden padecer TBC en cualquier momento. La probabilidad es mayor cuando recién se contrae la infección y va disminuyendo con el tiempo. Factores físicos y emocionales pueden desencadenar la infección; de ellos, el más importante es el debilitamiento de la inmunidad, muy especialmente la



ocasionada por la infección por HIV. La enfermedad puede afectar la mayoría de los tejidos y órganos, pero los pulmones constituyen el sitio preferencial.

En cuanto a la historia natural de la TBC no tratada estadísticamente, se sabe que el 50% de los pacientes morirán en un lapso de 5 años, el 25% se curarán solos y el 25% restante se convertirán en enfermos crónicos e infecciosos.

Alrededor de un tercio de la población mundial se halla infectada por *M. tuberculosis*. El 25% de las muertes prevenibles en los países en vías de desarrollo se deben a TBC. El 95% de los casos de TBC y el 98% de las defunciones por esta enfermedad corresponden a países en vías de desarrollo. El 75% de los casos afectan al grupo etario económicamente activo (15-50 años) de esos países.

La infección primaria se presenta con el chancro de inoculación y la adenopatía satélite. Lo más común es el foco pulmonar, pero en ocasiones puede ser digestivo, cutáneo o en otras vísceras. La primoinfección bucal, si bien se ha descrito, es excepcional. Como ya se dijo, lo habitual es por inhalación y en los pulmones. Los núcleos de las gotitas inhalados escapan de las defensas mucociliares de los bronquios, por su pequeñez, y se alojan en los alvéolos terminales de los pulmones. Allí se produce la multiplicación de los bacilos, con lo que se constituye el llamado foco de Ghon. Los vasos linfáticos drenan bacilos a los ganglios linfáticos hiliares. El complejo primario queda entonces constituido por el foco de Ghon y los ganglios linfáticos hiliares. En la boca es excepcional la aparición del complejo primario debido a que la saliva produce un arrastre continuo que no deja que se produzca el depósito de los bacilos. En caso de que atraviesen la mucosa, son fagocitados por los leucocitos y conducidos a la circulación general sin dejar lesión local. No obstante, con excepción puede hacerlo en los labios, la lengua o los carrillos con una ulceración superficial, con fondo poco sangrante y se acompaña de una adenopatía que con rapidez llega a ser voluminosa, poco móvil y con tendencia a reblandecerse, abrirse y dejar cicatriz.

Los bacilos pueden diseminarse por la sangre desde el complejo primario hacia el resto del organismo. La respuesta inmunitaria, representada por la inmunidad celular y la hipersensibilidad retardada, se establece después de 4 a 6 semanas de la infección primaria. Por lo general la respuesta inmunitaria detiene la multiplicación del bacilo. La única forma de demostrar la presencia de infección es mediante una prueba tuberculínica positiva. En algunos casos, la respuesta inmunitaria no alcanza a prevenir la multiplicación del bacilo y la enfermedad se presenta a los pocos meses. \*Ver cap. 5.

La TBC posprimaria se produce después de un período de latencia de meses o años de la infección primaria. Puede sobrevenir como consecuencia de una reactivación o de una reinfección. La reactivación se debe a que el bacilo desde su estado latente comienza a multiplicarse en forma repentina, en general como consecuencia de alteraciones del sistema inmunitario; una de las causas más importantes en la actualidad es la infección por HIV (no deben olvidarse la desnutrición, el tabaquismo, el alcoholismo y el uso prolongado de corticoides). La rein-

fección es la repetición de la infección en una persona que ya ha tenido una infección primaria.

La TBC posprimaria suele afectar los pulmones, pero puede involucrar a cualquier parte del organismo.

### Tuberculosis pulmonar

En la tuberculosis pulmonar, los hallazgos característicos son cavitación, infiltrados en el lóbulo superior, baciloscopia de esputo positiva, fibrosis y el desarrollo de neumonía progresiva.

Los síntomas y los signos posibles incluyen tos por más de tres semanas, producción de esputos, pérdida de peso, hemoptisis, dolor torácico, falta de aire, fiebre y sudores nocturnos, cansancio y falta de apetito.

### Tuberculosis extrapulmonar

Las presentaciones más frecuentes de la tuberculosis extrapulmonar se observan en derrames plurales, linfadenopatías (especialmente cervical), en el sistema nervioso central (meningitis tuberculosa cerebral), en la pericarditis (con derrame/constrictiva), en el aparato gastrointestinal (ileocecal, peritoneal) y en las vértebras, otros huesos y articulaciones. Es menos común en empiemas, el aparato genital masculino (epididimitis, orquitis), el aparato genital femenino (tuboovárica, endometrio), los riñones, la glándula suprarrenal y la piel (lupus vulgar, miliar, tuberculides).

Las úlceras tuberculosas bucales son muy raras. Suelen aparecer en pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea. El sitio más frecuente es la lengua, aunque también pueden verse en el paladar, los carrillos, los labios y las encías. Es poco profunda, de bordes irregulares, a veces cortados a pico, con un fondo rugoso con puntos amarillentos y hemorrágicos. Esos puntos amarillentos también pueden observarse por transparencia en los bordes de las úlceras y se llaman granos o signos de Trelat; son dolorosas y el diagnóstico suele definirse por el estudio histopatológico (figs. 14-21 y 14-22).

Otras formas con excepcional repercusión bucal son el lupus tuberculoso, el goma tuberculoso, la tuberculosis verrugosa y la tuberculosis vegetante.

El lupus tuberculoso se ve con frecuencia en la cara, constituido por numerosos tubérculos superficiales del tamaño de un grano de alpiste. Se agrupan formando placas, son blandos y fáciles de perforar con un alfiler. Muy rara vez se pueden ver casos que, desde lesiones genianas, invaden la boca y se instalan en los carrillos. En distintas publicaciones se ha mencionado su localización en los labios, la lengua y las encías.

El goma tuberculoso por lo general se observa en el cuello. Puede ser primitivamente ganglionar y abrirse en la piel. Se reblandece, drena y deja una cicatriz que sugiere un episodio de tuberculosis. En el interior de la boca su aparición es rara, aunque se han descrito casos palatinos en los que se produjo perforación y comunicación buconasal.

La tuberculosis verrugosa ocurre por inoculación exógena o por autoinoculación (sobreinfección en un tuberculoso). Se observa en el dorso de las manos y los dedos,

A

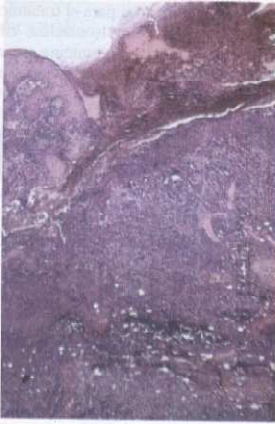
C

Fig  
sa  
rrá  
C.  
nu  
cen

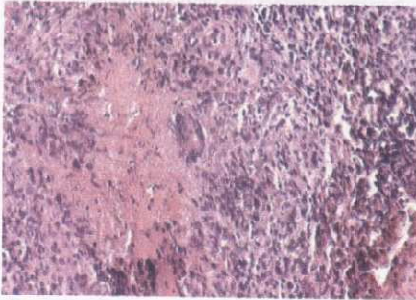




A



B



C

Fig. 14-21. A. Úlcera tuberculosa en el labio. B. Sección de la mucosa bucal con un sector ulcerado cubierto por exudados fibrinohemorrágicos. Debajo del lecho se observa un proceso inflamatorio denso. C. El mismo caso de B con mayor aumento. Se aprecia una lesión granulomatosa gigantocelular con células de tipo Langhans y necrosis central amorfa de tipo caseosa.

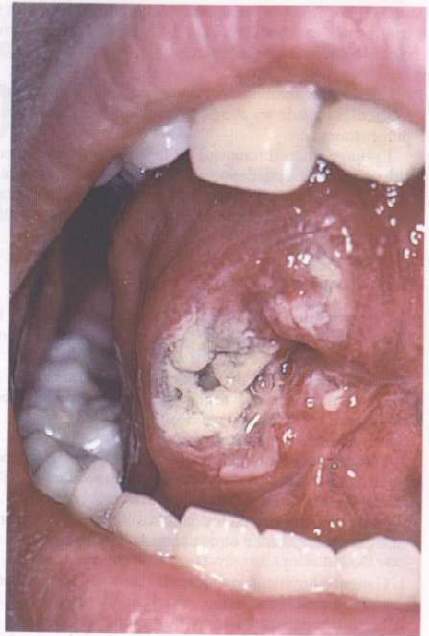


Fig. 14-22. Úlcera tuberculosa lingual secundaria de foco pulmonar.

en la región pericervical y eventualmente en cualquier región cutánea. Se manifiesta por una placa solitaria, de superficie verrugosa, surcada y rodeada por un halo eritematoso. Cuando se comprime la placa, drena pus entre los surcos. En la boca, Pautrier describió un caso en mucosa yugal.

La tuberculosis vegetante suele observarse en la piel, proveniente de lesiones óseas, ganglionares o articulares. En la zona anogenital suele ser primitiva. En la cavidad oral, Huney describió tres casos con adenopatías que simulaban epitelomas.

Las formas extrapulmonares son más frecuentes en asociación con infección por HIV. Muchos pacientes con tuberculosis extrapulmonar tienen al mismo tiempo TBC pulmonar, por lo que nunca debe descartarse esta posibilidad aunque el paciente sea HIV negativo.

En la linfadenopatía tuberculosa, de manera independiente de la infección por HIV, los ganglios más afectados son los cervicales. El curso habitual que siguen las adenopatías es el siguiente:

Ganglios firmes y separados  $\Rightarrow$  Ganglios fluctuantes y confluentes  $\Rightarrow$  Apertura a la piel, abscesos y fístulas crónicas  $\Rightarrow$  Mejoría con cicatrices.

Cuando hay inmunosupresión grave, la linfadenopatía tuberculosa puede ser aguda y semejante a la linfadenitis piógena aguda.

El diagnóstico diferencial de la linfadenopatía tuberculosa incluye linfadenopatía generalizada persistente (LGP), linfoma, sarcoma de Kaposi, reacciones medicamentosas (p. ej., fenitoina), sarcoidosis y metástasis carcinomatosas.

### Linfadenopatía generalizada persistente

Se observa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. No tiene tratamiento y los criterios diagnósticos clínicos son:

Ganglios linfáticos de más de 1 cm de diámetro.  
Localización en dos o más regiones extrainguinales, con segura participación cervical.

Duración de 3 meses o más.

Los ganglios son indolores, elásticos y simétricos. Suelen disminuir en la evolución de la infección por HIV y desaparecer antes del inicio del SIDA.

Las características de los ganglios linfáticos que justifican la realización de otros exámenes incluyen:

1. Ganglios linfáticos grandes (más de 4 cm de diámetro) o de rápido crecimiento.
2. Linfadenopatía asimétrica.
3. Ganglios linfáticos dolorosos sin asociación con infección local.
4. Ganglios linfáticos fluctuantes, confluentes.
5. Características sistémicas evidentes (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso).
6. Linfadenopatía hilar o mediastínica presente en la radiografía de tórax.

Los procedimientos consisten en aspiración con aguja o la biopsia del ganglio.

Mediante la aspiración se observa el material aspirado; si presenta caseificación, puede ser TBC. Si la baciloscopia del material arroja BAAR, sería TBC. Si en la citolo-

gia por frotis del material extraído aparecen células malignas, podría tratarse de un sarcoma de Kaposi o de una metástasis de carcinoma.

Si no se arriba al diagnóstico con la aspiración, se realiza la biopsia del ganglio, en cuyo caso se examina su superficie y si se observa caseificación, podríamos estar frente a una TBC. Si el frotis de la superficie arroja presencia de BAAR, también apoya el diagnóstico de TBC. Se puede tomar parte de ganglio fresco para cultivo de bacilos tuberculosos y si es positivo, estaríamos frente a una TBC. Por último se fija y se estudia histológicamente y si se observan granuloma y bacilos acidoresistentes, se trata de TBC; si se observan signos de malignidad, el diagnóstico corresponde a la neoplasia que las células marquen.

El aspecto histológico de un ganglio linfático tuberculoso en un paciente infectado por HIV depende del grado de inmunodepresión (cuadro 14-1)

Las medicaciones utilizadas para el tratamiento de las distintas formas de TBC son isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina y tiacetazona, que se administran de acuerdo con esquemas preestablecidos para cada caso en particular.

**Cuadro 14-1. Aspecto histológico de los ganglios linfáticos tuberculosos**

Grado de compromiso	Aspecto histológico de los ganglios linfáticos
Leve	Lesiones de caseificación con pocos bacilos ácido-alcohol resistentes o sin ellos
Grave	Poca reacción celular con muchos bacilos ácido-alcohol resistentes

### BIBLIOGRAFÍA

- Bonfante-Garrido R, Batreto T. Leishmaniasis tegumentaria americana en el distrito Undaneta. Venezuela Bol Sanit Panam 1981;91:30-7.  
Jones TC, Johnson WD Jr, Barreto AC, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis*. J Infect Dis 1987;156:73-83.  
Marsden PD, Nonata RR. Mucocutaneous leishmaniasis: a review of clinical aspects. Rev Soc Bras Med Trop 1975;9:309-26.  
Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espondia", escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg 1986;80:859-76.



## Parasitosis

## INTRODUCCIÓN

La parasitología médica se encarga de las enfermedades producidas por zooparásitos. Estos se dividen en dos grandes grupos: protozoarios (protozoos) y metazoarios (metazoos). Los primeros son unicelulares de estructura eucarionte. Los segundos son multicelulares, de estructura más compleja, y comprenden a los helmintos o vermes y a los artrópodos (arácnidos e insectos).

Estos parásitos tienen la particularidad de presentar el desarrollo de un ciclo evolutivo en una serie de estadios diferentes desde su nacimiento hasta la forma adulta. Para cumplir estas etapas, los parásitos necesitan de uno o más huéspedes intermediarios. La presencia de éstos en el medio ambiente determina la distribución geográfica de las parasitosis. Así, existen formas cosmopolitas que evolucionan en huéspedes de distribución universal y parasitosis regionales restringidas a determinadas zonas caracterizadas por el hábitat de los huéspedes intermediarios.

En nuestro país existe un gran número de parasitosis, algunas de gran prevalencia, entre las que podemos nombrar las amebiasis, la hidatidosis, la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas-Mazza), el paludismo y la leishmaniasis americana. Por su interés estomatológico solo desarrollaremos esta última.

## LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es una enfermedad causada en una variedad de formas por protozoos del género *Leishmania*. Se transmiten por insectos vectores hematófagos conocidos como flebótomos. En la Argentina encontramos leishmaniasis tegumentaria producida por *Leishmania braziliensis*, variedad *braziliensis*. Es endémica en el norte y abarca las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Formosa, Chaco, Santiago del Estero, Corrientes y Misiones.

El vector es un mosquito del género *Lutzomya*, que tiene un vuelo bajo y no se extiende en su vida más allá de 500 metros de su sitio de crecimiento. De allí la endemicidad de esta enfermedad.

Epidemiológicamente se reconocen tres modalidades de transmisión:

1. *Ciclo silvestre*: zoo-artropo-zoonótico, donde el vector transmite el protozoo de un reservorio animal silvestre infectado a un animal silvestre susceptible.
2. *Ciclo peridomiciliario*: zoo-artropo-antropopatógeno, con reservorios domésticos constituidos (principalmente el perro) y el hombre es el huésped susceptible receptor de la infección a través de la picadura del vector.
3. *Ciclo peridomiciliario humano*: antropo-artropo-antropopatógeno, en el que el hombre infectado es fuente de infección para otro hombre susceptible, siempre con el vector de intermediario.

Muchas veces el hombre adquiere la infección por ingresar en áreas silvestres (efecto de intrusión). Esto es común en los trabajadores que realizan desmontes de selvas y bosques.

Los parásitos del género *Leishmania* pueden adoptar dos formas evolutivas:

- a. *Promastigota*: flagelada.
- b. *Amastigota*: aflagelada.

La primera es la forma en que se encuentra en el interior del vector, donde se reproduce y en los medios de cultivo en el laboratorio.

La amastigota es la forma intracelular en el huésped vertebrado.

Cuando se produce la picadura de un flebótomo infectado, el protozoo penetra con la saliva del mosquito en el huésped susceptible. Allí es fagocitado por los macrófagos cutáneos y pierde su condición de promastigota para adoptar la de amastigota intracelular. Se reproduce por fisión binaria y al romperse la célula huésped se libera una gran cantidad de leishmanias que son fagocitadas por nuevos macrófagos. De acuerdo con el estado inmunitario del huésped podrá producir o no enfermedad.

El vector, a su vez, se infecta de lesiones activas del vertebrado infectado; el parásito ingresa en su intestino donde se cumple el ciclo flagelar o de promastigota. Allí tiene lugar la reproducción, luego de la cual ocurre la traslación hacia los segmentos anteriores del artrópodo



**Fig. 15-1.** Úlcera causada por la picadura del flebótomio, de forma redondeada, bordes elevados e infiltrados y fondo rojo granuloso.

desde donde es inoculado al huésped en el momento de la picadura.

En cuanto a la patogenia de la enfermedad, podemos decir que en el sitio de penetración se forma un granuloma inflamatorio, constituido por células mononucleares, macrófagos habitados por amastigotas, células plasmáticas y linfocitos.

Al desarrollarse la respuesta inmunológica, sobre todo celular, el granuloma, que desde la pápula evoluciona hacia la úlcera, va siendo invadido por linfocitos estimulados específicamente. La parasitación celular va disminuyendo y sobreviene la etapa de reparación de la úlcera.

Tiene dos formas de presentación clínica: cutánea y mucosa.



**Fig. 15-2.** Úlcera bucal alargada, irregular, cubierta por una pseudo-membrana gris amarillenta.

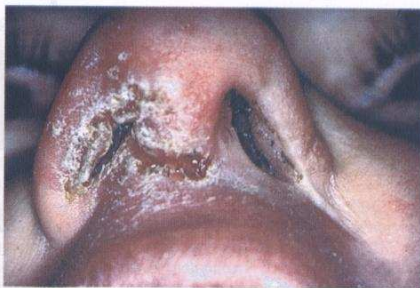
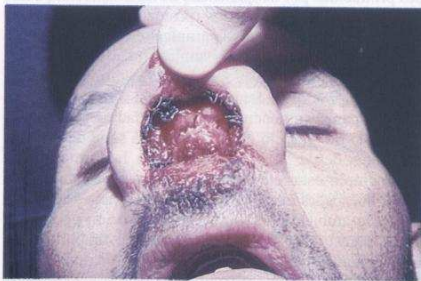


Fig. 15-3. Úlcera nasal con comienzo de destrucción del tabique.



**Fig. 15-4.** Tabique nasal destruido con lesión característica de la leishmaniasis (nariz de tapir).



**Fig. 15-5.** Lesiones vegetantes en paladar duro y blando en forma de cruz de Escamol.



**Forma cutánea:** es la primera manifestación, desatada por la picadura del flebotomo. Se constituye la úlcera, única o múltiple, de preferencia en áreas descubiertas del cuerpo, con notoria preferencia por los miembros. Es excepcional en las palmas, las plantas o el cuero cabelludo. No todos los individuos picados desarrollan lesiones; esto depende de los mecanismos inmunológicos del huésped, con capacidad o no, para neutralizar parásitos (fig. 15-1). La incubación es variable, de 15 días a 2 meses o más. Primero se forma una maculopápula en el sitio de la inoculación, a veces pica. Luego progresa a una pústula para terminar en una úlcera que suele ser de forma redondeada, bordes elevados e infiltrados y fondo de color rojo oscuro, con granulaciones y secreción serosa o seropurulenta. En un 50% de los casos hay adenopatías regionales, habitadas y con dolor a la palpación. Hay una variedad linfagítica o esporotricóide que puede generar un compromiso nodular múltiple, con ulceración en un trayecto afectado. Las úlceras dejan cicatrices características con un halo hiperpigmentado y un centro cubierto por una piel atrofica, fina, deprimida, más clara y brillante. Su hallazgo tiene valor retrospectivo de orientación diagnóstica cuando aparecen lesiones mucosas tardías.

**Forma mucosa:** las lesiones de esta forma son secundarias a las cutáneas. El tiempo de aparición con respec-

to a la primoinfección es muy variable, desde 1 mes hasta 25 o 30 años. Tienen una predilección especial por el macizo facial y en especial por los cartilagos. La diseminación es linfohemática, pero todavía es imposible explicar esa predilección.

La mucosa nasal es la más afectada y la obstrucción nasal, la rinorrea serosa, el prurito y la epistaxis son los síntomas más frecuentes. La destrucción del tabique nasal es característica y su consecuencia es la clásica nariz de tapir. En la boca hemos visto ulceraciones en las encías y las clásicas lesiones vegetantes del paladar blando y duro en forma de cruz de Escame (figs. 15-2 a 15-5).

El tratamiento es a base de antimoniales pentavalentes que pueden asociarse con alopurinol. En casos de resistencia al antimonio y recidivantes es útil la anfotericina B.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cárdenas R, Sandoval C, Rodríguez AJ, Hernández D, Jaimes E, Merdoza JG. Medio Ambiente y Protozoosis Sistémicas. II. Características Fisiográficas del Entorno y su Asociación en la Leishmaniasis Visceral. Academia 2004;2(6).  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín Epidemiológico, Año 54. Semana Epidemiológica N° 52. Período del 26 de Diciembre al 01 de Enero 2005.

La imagen muestra un tipo de granulación de tipo rojo oscuro, con la presencia de capilares de tipo, algunos rodeados por células inflamatorias, como se ve en la imagen. La imagen muestra un tipo de granulación de tipo rojo oscuro, con la presencia de capilares de tipo, algunos rodeados por células inflamatorias, como se ve en la imagen.

La imagen muestra un tipo de granulación de tipo rojo oscuro, con la presencia de capilares de tipo, algunos rodeados por células inflamatorias, como se ve en la imagen.

La imagen muestra un tipo de granulación de tipo rojo oscuro, con la presencia de capilares de tipo, algunos rodeados por células inflamatorias, como se ve en la imagen.

La imagen muestra un tipo de granulación de tipo rojo oscuro, con la presencia de capilares de tipo, algunos rodeados por células inflamatorias, como se ve en la imagen.

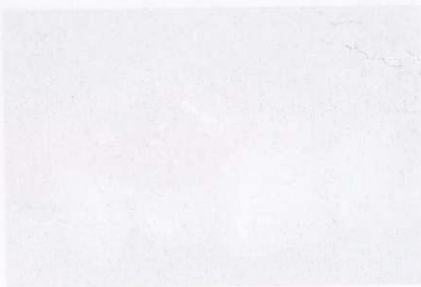


Fig. 15-1. Úlcera cutánea de tipo rojo oscuro, con bordes elevados e infiltrados y fondo de color rojo oscuro, con granulaciones y secreción serosa o seropurulenta.

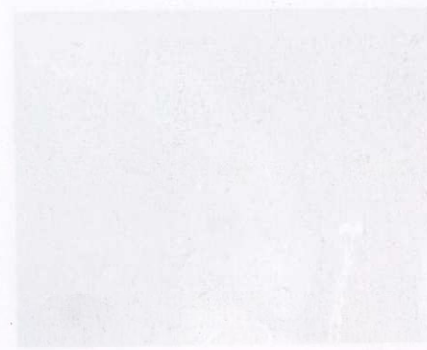


Fig. 15-2. Lesión de tipo cruz de Escame, con bordes elevados e infiltrados y fondo de color rojo oscuro, con granulaciones y secreción serosa o seropurulenta.

## Hiperplasias de la mucosa bucal

### HIPERPLASIAS SIMPLES

Las hiperplasias simples constituyen un grupo de entidades que se ven con mucha frecuencia en la práctica diaria. Se denominan seudotumores porque debido a sus características difieren del verdadero tumor benigno. Por lo general son de causa conocida, reactivas y dependientes del estímulo que las provocó. En algunas ocasiones son de regresión espontánea.

#### Granuloma piógeno

Es un crecimiento seudotumoral de piel y mucosas. En la boca puede verse en cualquier localización, pero es más frecuente en la región gingival.

En su etiología parecen tener participación un traumatismo previo y un componente infeccioso inespecífico. Se desarrolla en un tiempo corto y es muy recidivante. Por su gran cantidad de vasos se propuso llamarlo seudotumor endotelial.

Se presenta como una lesión roja, sésil o pediculada, de superficie lisa o lobular de consistencia blanda y friable propensa al sangrado ante el traumatismo masticatorio o el cepillado. Sin tratamiento, con el tiempo puede fibrosarse y aun presentar calcificaciones (figs. 16-1 a 16-3).



Fig. 16-1. Granuloma piógeno. Puede observarse el color rojo intenso debido a su gran vascularización.

El granuloma postextracción o de la cavidad y el éuplis granulomatoso del embarazo constituyen formas clínicas del granuloma piógeno, con el mismo cuadro histopatológico.

#### Granuloma postextracción o de la cavidad

Consiste en tejido de granulación de origen reaccional ante la presencia de espículas óseas, tártaro, restos dentarios, infectados o no, que perturben la cicatrización normal en el alvéolo. La eliminación del tejido y el raspado correspondiente constituyen la terapéutica adecuada (fig. 16-4).

#### Éuplis del embarazo (tumor de embarazo, granuloma gravidarum)

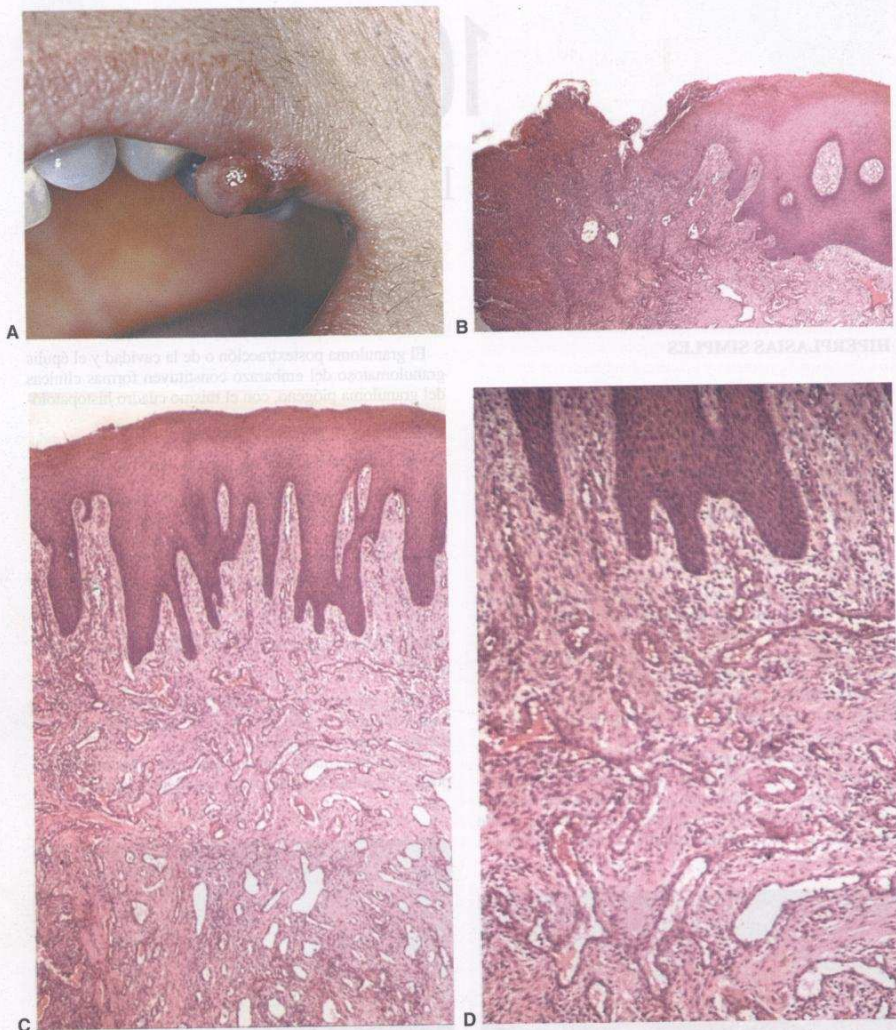
Como dijimos, no le corresponde el término tumor como sinónimo de neoplasia ni deberíamos llamarlo éuplis como verrucos después.

En esta hiperplasia simple, que suele presentarse después de la mitad del embarazo, las alteraciones hormona-



Fig. 16-2. Granuloma piógeno. Obsérvese la presencia de la lesión en vestibular y palatino.





**Fig. 16-3. A.** Granuloma piógeno del labio. El crecimiento rápido es característico. **B.** HE  $\times 40$ . Mucosa pavimentosa adyacente a una ulceración cubierta por exudados fibrinoleucocitarios. En la profundidad de la úlcera se aprecia tejido conjuntivo de granulación. **C.** HE  $\times 40$ : Debajo del epitelio pavimentoso se destaca un tejido conjuntivo con rica red vascular de tipo angiomaso, con vasos de diferentes diámetros, algunos capilares y otros algo mayores, rodeados por infiltrados inflamatorios moderados. **D.** HE  $\times 100$ : Con mayor aumento se destaca el sector más profundo del epitelio representado por algunas crestas interpapilares y corion conjuntivo vascular, angiomaso, con vasos de paredes finas de tipo capilar y otras venulares. Infiltrados inflamatorios perivasculares.

**Fig. 16-**  
granula

les inf  
del tej  
Pue  
brillar  
mo m  
una g  
dentar  
contro  
post p  
ta alte  
puede  
16-6).

Seudo

El c  
gún tu  
hiperp  
tismo.  
carrill  
diaster  
asiento  
su asp

**Fig. 16-**  
la zona



Fig. 16-4. Épulis post extracción o épulis de la cavidad. El tejido de granulación ocupa el alvéolo.

les influirían en forma sistémica modificando la respuesta del tejido gingival a la irritación local.

Puede manifestarse como un pequeño crecimiento rojo brillante, sésil o pediculado que sangra con el traumatismo masticatorio o el cepillado o puede observarse como una gran masa exofítica que a veces cubre la superficie dentaria, muy sangrante pero poco doloroso. Se aconseja control durante el embarazo ya que involucre en el post parto. Por el contrario, si en su crecimiento presenta alteraciones funcionales o de hemorragias a repetición, puede eliminarse en forma total o parcial (figs. 16-5 y 16-6).

#### Seudopapiloma (fibroma por irritación)

El denominado *fibroma* de la mucosa bucal no es ningún tumor verdadero en el sentido de neoplasia, sino una hiperplasia simple, a menudo originado por un traumatismo. El borde de la lengua, la línea de mordida en los carrillos, el frenillo labial superior en presencia de un diastema o cualquier sector de la mucosa pueden ser asiento de esta lesión. Se denomina pseudopapiloma por su aspecto histológico, pues histológicamente se diferen-



Fig. 16-5. Épulis del embarazo. La lesión pediculada se desarrolló en la zona de la papila incisiva.

cia del papiloma verdadero, ya que se trata de una hiperplasia del tejido conectivo y no del tejido epitelial.

Puede ser pediculado o sésil. Evoluciona lentamente. Es indoloro y no sangrante. El diaprénusico se produce por la succión de un sector de la mucosa a través de un espacio dejado por una pieza dentaria ausente o un diastema (figs. 16-7 a 16-9).

#### Verrugas

La verruga es una hiperplasia simple provocada por el papilomavirus humano (HPV), tipos HPV-2 y HPV-4; es común observarla en cualquier lugar de la cavidad bucal, con predilección por los labios, el paladar y las encías. Pueden ser únicas o múltiples, planas o elevadas y de aspecto filiforme. Son frecuentes en niños y en adultos jóvenes, así como en carniceros y personas que manipulan pescados (HPV tipos 3 y 10).

Se manifiestan clínicamente como una lesión exofítica de superficie blanquecina y papilomatosa.

En los niños puede haber autoinoculación en la boca a partir de verrugas en los dedos.

La eliminación de las verrugas con láser, electrocauterización o extirpación quirúrgica no garantiza que no se produzcan recidivas, sobre todo en inmunosuprimidos (véase cap. 19) (figs. 16-10 y 16-11).

#### Condiloma acuminado (verruca anogenital, verruga húmeda)

Los condilomas acuminados o verrugas anogenitales constituyen la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en los países desarrollados y en vías de desarrollo.

En los niños, los condilomas pueden desarrollarse por contacto manual con lesiones no genitales.

En su etiología, además de comprobarse la presencia de HPV tipos 6 y 11, están involucrados otros tipos de HPV no frecuentes en otras lesiones, como 30, 42, 43, 44, 51, 55, 70.

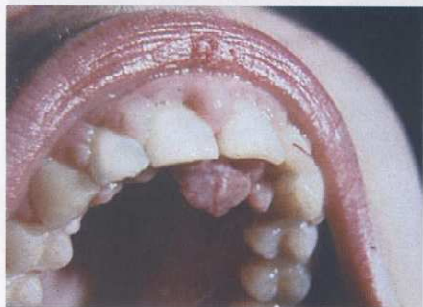


Fig. 16-6. Épulis del embarazo. Junto con el compromiso gingival vestibular puede observarse una lesión exofítica en palatino.



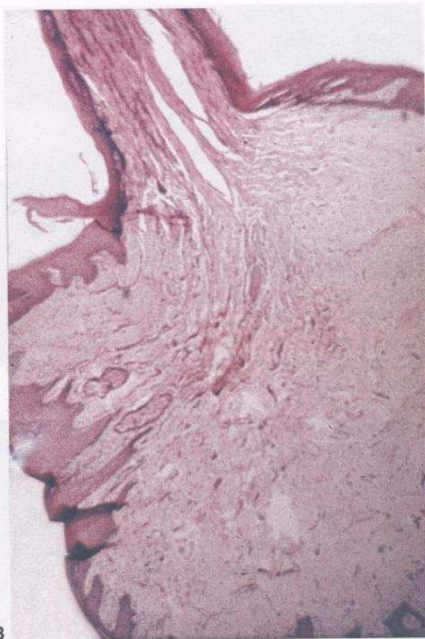


Fig. 16-7. A. Seudopapiloma del borde de la lengua. B. Formación pediculada revestida por epitelio pavimentoso que por debajo presenta tejido conjuntivo con abundante colágeno.

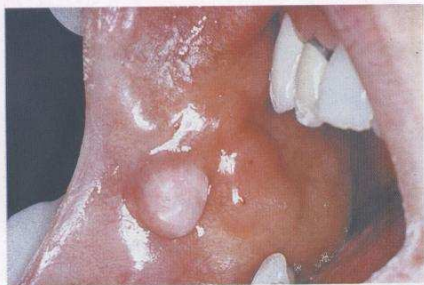


Fig. 16-8. Seudopapiloma del carrillo. Nótese la coincidencia con la línea de mordida y la queratinización de la superficie.



Fig. 16-9. Seudopapiloma diapénsico. Nótese el espacio por ausencia del 36.

No e  
detectar  
múltiple  
coliflor  
(figs. 10

#### Hiperp

En 19  
se prese  
la muc  
los carr  
están as  
Se de  
de Amé  
Europa.  
El tra  
aunque  
(figs. 10

#### Querat

El qu  
hiperpla  
nóstico  
años. Es

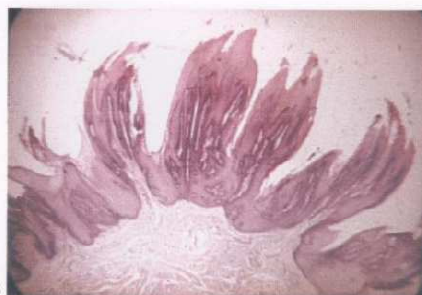


Fig. 16-10. A. Múltiples verrugas en la mucosa y la semimucosa del labio por autoinoculación. B. Secciones de labio que muestran hiperplasia del epitelio caracterizada por acantopapilomatosis e hiperortokeratosis. Corion libre de infiltrados inflamatorios.

No es común verlos en la cavidad oral, pero cuando se detectan, pueden ser tumoraciones blandas, únicas o múltiples, sésiles o pediculadas, rosadas y con aspecto de coliflor. Pueden recaer luego de su eliminación clínica (figs. 16-12 a 16-14).

#### Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)

En 1965 se designó con este nombre a una entidad que se presenta con múltiples nódulos blandos, del color de la mucosa bucal normal, con preferencia en los labios, los carrillos y las comisuras. Los tipos 13 y 32 del HPV están asociados con esta entidad.

Se describió originalmente en comunidades indígenas de América, pero más tarde se descubrieron casos en Europa.

El tratamiento puede ser la eliminación de las lesiones, aunque es una enfermedad de carácter autolimitante (figs. 16-15 y 16-16).

#### Queratoacantoma. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa

El queratoacantoma o carcinoma autocicatrizal es una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y, por lo tanto, su pronóstico es excelente. Puede aparecer entre los 12 y los 80 años. Es común en la piel, pero se describen casos en los



Fig. 16-11. Verruga filiforme en el dorso de la lengua.



Fig. 16-12. Condiloma en el paladar.

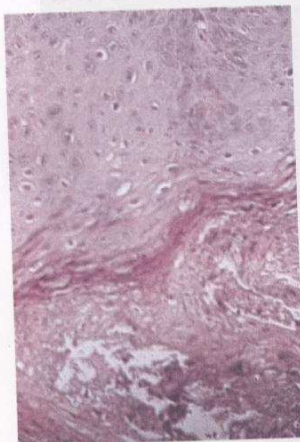




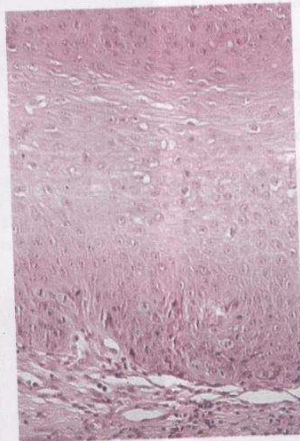
A



B



C



D



E

Fig. 16-13. A. Condiloma acumulado en la gingiva. B. HE  $\times 40$ : Hiperplasia papilomatosa, con gruesas crestas interpapilares y producción de abundante queratina en la superficie. Corion vascularizado, con escasos infiltrados linfocitos. C. HE  $\times 100$ : Una aproximación del estrato espinoso superior pone en evidencia algunas células de citoplasma balonizado, con núcleos excéntricos, algo más densos, de contornos irregulares, que muestran la morfología de los "coilocitos", acción citopática no patognomónica pero habitual en el papilomavirus humano (HPV). D. HE  $\times 200$ : Se destaca la morfología de mitosis típica próxima a los estratos basales del epitelio. Más arriba, de nuevo algunas imágenes de coilocitosis. Corresponde a una lesión papilomatosa, que asocia cambios "coilocíticos" con ensanchamiento de las crestas interpapilares, con lo que configura el sustrato de un condiloma. E. Cambio coilocítico franco. HE  $\times 100$ : Área de acantoqueratosis, con cambio coilocítico franco en el estrato espinoso, caracterizado por células de citoplasma claro, "vacío", con núcleo excéntrico, densificado, irregular.



Fig. 16-14. Múltiples condilomas acuminados en la mucosa del labio en un paciente HIV positivo.



Fig. 16-15. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck).

labios y aun de localización endobucal. En la figura 16-17 se muestra el caso de un paciente de 70 años con una lesión elevada, sólida, dura al tacto con cinco meses de evolución, en el labio inferior y sin adenopatías. La biopsia incisional informó carcinoma espinoecelular muy diferenciado. El estudio total de la pieza posquirúrgica reveló el diagnóstico de queratoacantoma. Esto no es infre-

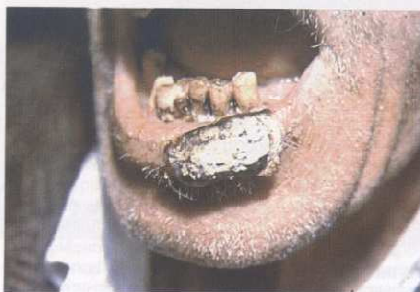


Fig. 16-16. Queratoacantoma.



Fig. 16-17. Queratoacantoma. Obsérvese el aspecto crateriforme.

cuento, ya que aun el patólogo más experimentado debe estudiar la lesión completa. La figura 16-18 corresponde a una mujer de 62 años, quien presentaba una lesión crateriforme en el piso de la boca, indolora con bordes elevados y sin adenopatías. También en este caso la biopsia incisional informó carcinoma espinoecelular diferenciado. Dos semanas después de la toma, la lesión había autocicatrizado por completo (fig. 16-19).



Fig. 16-18. Autocicatrización total del queratoacantoma de la figura 16-17 a los 14 días posteriores a la biopsia.





Fig. 16-19. Mucocelo de gran volumen en el labio inferior. Nótese en la superficie la secreción mucosa.

#### Mucocelo. Seudoquistes por retención o por extravasación

Los mucocelos se producen en general por una causa traumática. Son comunes en niños, pero también en adultos jóvenes. El labio inferior, la cara ventral de lengua y el piso de la boca suelen ser los sitios más frecuentes.

En el mucocelo *por extravasación* entra saliva en el tejido periglandular por un traumatismo en el conducto excretor (seudoquiste).

En el mucocelo *por retención*, la saliva queda retenida dentro del conducto por una obstrucción y lo ensancha y queda cubierto por un epitelio.

Clínicamente se observa una lesión elevada, translúcida, a veces azulada, que puede ser superficial y en algunos casos más profunda.

La punción con la punta de un explorador o una aguja permite observar cómo el contenido mucoso, en la forma de un filamento delgado, queda adherido al instrumento (figs. 16-20 y 16-21).

El tratamiento consiste en la eliminación de la glándula afectada.

#### Ránula

Es el término con que se conoce a los mucocelos del piso de la boca. Pueden originarse en glándulas salivales

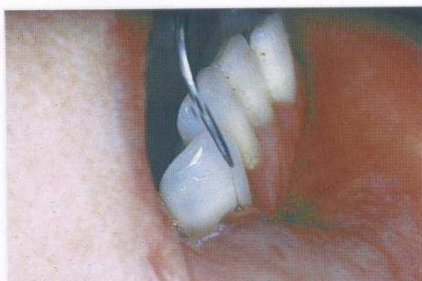


Fig. 16-21. En la punción puede verse el filamento mucoso adherido al instrumento.

menores o en las glándulas sublinguales. La mayoría son del tipo de pseudoquistes por extravasación. Las de localización profunda suelen ser recidivantes.

Pueden verse como una elevación asimétrica, translúcida y/o azulada, por lo habitual asintomática, salvo cuando es traumatizada.

El tratamiento quirúrgico es el de elección (figs. 16-22 y 16-23).

#### HIPERPLASIAS MALFORMATIVAS

##### Hemangioma

Más allá de la discusión académica acerca de si los hemangiomas son verdaderos tumores, nevos, malformaciones o hamartomas, lo cierto es que esta entidad se ve con mucha frecuencia en la mucosa bucal, en especial en los labios y la lengua. Pueden ser congénitos o adquiridos. A veces se reconoce un traumatismo previo en su etiología.

Algunos se presentan en forma de ectasia o vasodilatación permanente de color rojo azulado (fig. 16-24). Es común en la tercera edad.

Otros constituyen una hiperplasia vascular de tipo cavernoso. Suelen ser de gran tamaño. Pueden existir desde el nacimiento y crecer en la etapa adulta (fig. 16-25).

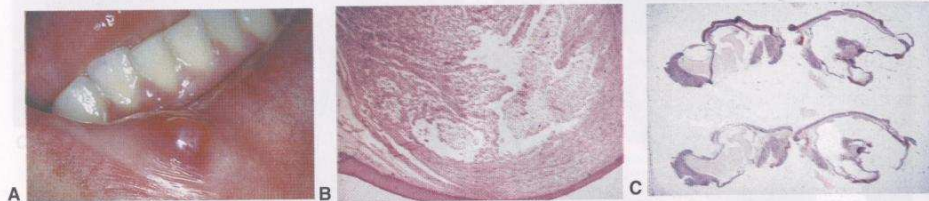


Fig. 16-20. A. Mucocelo del labio inferior. Obsérvese el aspecto translúcido. B. Debajo del epitelio se ve un cúmulo de histiocitos que ocupan una cavidad clara rodeada por tejido fibroso e infiltrado linfocítico. Se trata de un mucocelo por extravasación. C. Debajo del epitelio de cubierta se observa una cavidad revestida por epitelio de baja altura. Corresponde a un mucocelo por retención.



A



B

Fig. 16-22. A. Ránula superficial. B. Hacia arriba se ve el epitelio de cubierta, en el centro el corion y hacia abajo una pared fibrovascular densamente celular cubierta focalmente por epitelio.



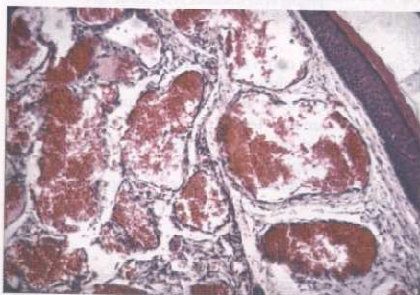
Fig. 16-23. Ránula profunda.

Enfermedades sistémicas como el síndrome de Rendu-Osler-Weber, o telangectasia hemorrágica hereditaria, se presentan con múltiples ectasias vasculares en la mucosa bucal y la piel de la cara y las manos, hemorragias nasales y/o bucales a repetición y afectan a miembros de la misma familia (figs. 16-26 y 16-27).

El síndrome de Sturge-Weber-Dimitri-Krabbe, o angiomatosis encefalofacial, es una entidad congénita; aparece en el nacimiento o en la primera infancia. Se presenta con un angioma plano facial cuya distribución seguiría el curso



A



B

Fig. 16-24. A. Ectasia vascular. B. Debajo del epitelio la lesión está constituida por luces vasculares de distinto calibre con paredes revestidas por endotelio.



Fig. 16-25. Hemangioma cavernoso.

del nervio trigémino. La epilepsia y las calcificaciones cerebrales completan los signos diagnósticos (fig. 16-28).

#### Varicosidades sublinguales

Las várices sublinguales suelen verse en individuos mayores de 60 años.

Se presentan en la cara ventral de la lengua y en el piso de la boca, cerca de los orificios de desembocadura de las glándulas sublinguales.





Fig. 16-26. Síndrome de Rendu-Ozler-Weber. Múltiples ectasias vasculares en la piel y la mucosa.

Se manifiestan como un ramillete o cadena de elevaciones de color rojo púrpura, redondas, asintomáticas, acompañando el trayecto de las venas sublinguales (fig. 16-29).

Llamada también lengua caviar, se sostiene que se deberían a una disminución del tejido de sostén secundaria a la degeneración de fibras colágenas.

En personas menores de 60 años es importante buscar una relación con enfermedad cardiopulmonar.



Fig. 16-27. Síndrome de Rendu-Ozler-Weber. Múltiples ectasias vasculares en la lengua.



Fig. 16-28. Síndrome de Sturge-Weber-Dimitri-Krabbe. Angiomatosis encefalofacial.

### Linfangioma

Constituidos por vasos linfáticos, la mayoría de los linfangiomas son congénitos y suelen verse en pacientes jóvenes. Pueden manifestarse en la superficie o en la profundidad. Son ectasias de vasos linfáticos y en general son malformativos, aunque pueden verse posteriores a un traumatismo.

En la boca suelen localizarse en la lengua, los labios y la mucosa yugal, en este orden.

Los linfangiomas superficiales pueden tener un aspecto vesiculoide (fig. 16-30) o verrugoso (fig. 16-31).

No responden a la radioterapia ni a los esclerosantes. La cirugía es el tratamiento indicado. Su manejo es complicado por el tamaño que a veces suelen desarrollar y su falta de límites.

### Nevo melánico

Las hiperplasias malformativas del sistema melanógeno pueden localizarse en cualquier sector de la mucosa bucal y de la gingiva (figs. 16-32 y 16-33). El aspecto clínico es el de una mancha oscura con diferentes tonos de marrón, negro o azul. Pueden ser únicas o múltiples y se



Fig. 16-29. Varicosidades sublinguales.

A

Fig. 16-3 telio y oc



Fig. 16-30. Linfangioma.



Fig. 16-32. Nevo melánico en la gingiva.



A

B

Fig. 16-31. A. Linfangioma. B. Mucosa lingual papilomatosa que en el nivel del corion muestra grandes espacios vasculares limitados por endotelio y ocupados en el centro por material débilmente eosinófilo acelular.



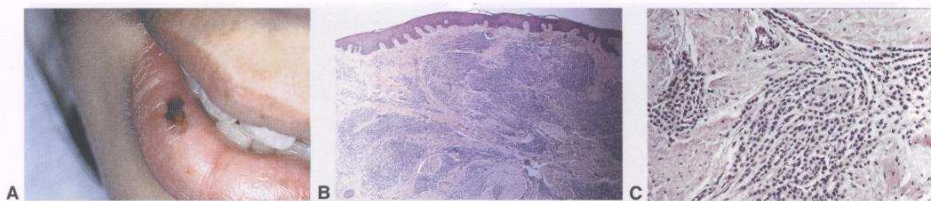


Fig. 16-33. A. Nevo melánico en el labio. B. HE  $\times 40$ : Mucosa pavimentosa de cubierta debajo de la cual se comprueba una población celular monomorfa, que configura un patrón sólido, que se profundiza en el corion y en algunas zonas determina una disposición en cordones. C. HE  $\times 200$ : Con mayor aumento se aprecia una disposición organoide "neuroide" en un sector de la lesión, característica del nevo melanocítico intramucoso, de larga evolución. Las células muestran núcleos relativamente regulares, homogéneos, sin anaplasia y sin mitosis. No incluyen pigmento melánico en su citoplasma. Corion fibroso adyacente sin infiltrados linfocitos.

diferencian de las manchas intravasculares en que la vitropresión es negativa (figs. 16-34 y 16-35).

Debe prestarse atención ante cualquier cambio de coloración; se sugiere la evaluación clínica del caso y la biopsia para determinar el tipo histológico.



Fig. 16-34. Nevo melánico en la mucosa del labio.

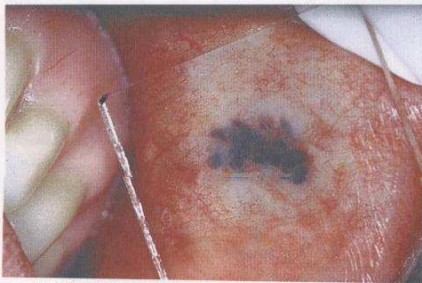


Fig. 16-35. Vitropresión negativa para lesión intravascular.

Fig. 16-36. A. Tatuaje por amalgama. B. Secciones de mucosa malpighiana apoyada sobre corion fibroblástico que en la profundidad muestra un material negro, irregular, sugestivo de corresponder a material argirófilo. Se trata de la inclusión de material de amalgama en el seno de los tejidos sanos.

Los tatuajes son comunes en la mucosa bucal y en la encía, en general originados por amalgamas, conos de plata o por cuerpos extraños debido al hábito de introducir lápices, etc. (figs. 16-36 a 16-40).

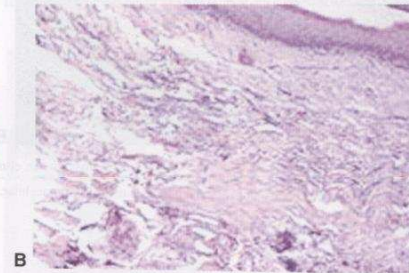


Fig. 16-36. A. Tatuaje por amalgama. B. Secciones de mucosa malpighiana apoyada sobre corion fibroblástico que en la profundidad muestra un material negro, irregular, sugestivo de corresponder a material argirófilo. Se trata de la inclusión de material de amalgama en el seno de los tejidos sanos.

## BIBLIO

Aguilo L.  
A case  
Bermejo-F  
lesion;  
2005;1  
Ceccotti E  
traspla



Fig. 16-37. Tatuaje por cono de plata de tratamiento endodóntico.



Fig. 16-39. Realizada la biopsia de la mancha, nótese en el fondo del lecho quirúrgico el cono de plata que originó el tatuaje.



Fig. 16-38. Tatuaje por cono de plata.



Fig. 16-40. Tatuaje por introducción de lápices en la boca (gráfico).

## BIBLIOGRAFÍA

- Aguilo L. Pyogenic granuloma subsequent to injury of a primary tooth. A case report. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12(6): 438-41.
- Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Differential diagnosis of exophytic lesions of soft oral tissue. *Med Oral Patol Oral Cir. Bucal* 2005; 10:470-1.
- Ceccotti EL. Efectos secundarios orales de un inmune en un caso de trasplante renal. *Rev AOSAM Colombia* 2003; (1): 8-12.

- Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomavirus. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28(12):992-7.
- Flaitz CM. Focal epithelial hyperplasia: a multifocal oral human papillomavirus infections. *Pediatr Dent* 2000; 22(2):153-4.
- Janet A, Pecero B, Loneran M, Linguen MW. Solitary intraoral keratinocanthoma: report of a case. *J Oral Maxillofac. Surg.* 1996; 54(8):1626-30.
- Jinbu Y, Kusama M, Itoh H, Matsumoto K. Mucocoele of the glands Blandin-Nuhn: Clinical and histopathologic analysis of 26 cases. *Oral*



Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(4):467-70.  
 Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:394-401.  
 Narty NO, Newman MA, Nyakoea N. Focal epithelial hyperplasia: report a six cases from Ghana, West Africa. J Clin Paediatr Dent 2002; 27(1): 63-6.  
 Shelley MJ, Keung KH, Bowley NA, Sneddon KS. A rare case of an

extensive plunging ranula: discussion of imaging, diagnosis and management. Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93(6):743-6.  
 Susuki T, Kumamoto H, Nagesaka H. Intramucosal naevus with pseudoepitheliomatous hyperplasia in the gingiva. A case report. Int J Oral maxillofac Surg 2002; 31(3):330-3.  
 Terezhalmy GT, Riley CK, Moore WS. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). Quintessence Int 2001; 32(8).

Fig. 1. Multifocal epithelial hyperplasia. Clinical photograph showing a white plaque on the buccal mucosa.

Fig. 2. Multifocal epithelial hyperplasia. Histological section showing hyperplastic epithelium.

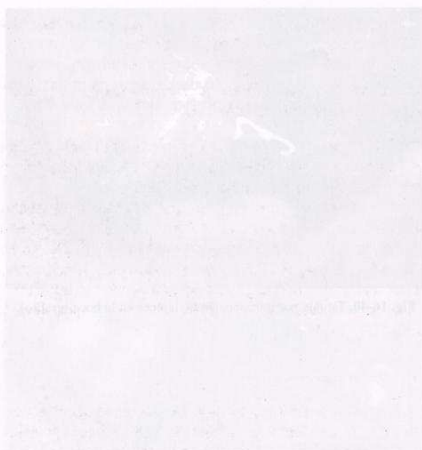


Fig. 1. Multifocal epithelial hyperplasia. Clinical photograph showing a white plaque on the buccal mucosa.



Fig. 2. Multifocal epithelial hyperplasia. Histological section showing hyperplastic epithelium.



Fig. 3. Multifocal epithelial hyperplasia. Histological section showing hyperplastic epithelium.

Fig. 4. Multifocal epithelial hyperplasia. Histological section showing hyperplastic epithelium.

Fig. 5. Multifocal epithelial hyperplasia. Histological section showing hyperplastic epithelium.

## INTRO

El diagnóstico de la enfermedad bucal y de la cavidad oral puede ser difícil. El diagnóstico de la enfermedad bucal y de la cavidad oral puede ser difícil. El diagnóstico de la enfermedad bucal y de la cavidad oral puede ser difícil.

## HIPER

El diagnóstico de la enfermedad bucal y de la cavidad oral puede ser difícil. El diagnóstico de la enfermedad bucal y de la cavidad oral puede ser difícil.

## HIPER CIRCUL PERIF

Se trata de una enfermedad bucal y de la cavidad oral. Se trata de una enfermedad bucal y de la cavidad oral. Se trata de una enfermedad bucal y de la cavidad oral.

## Hiperplasias gingivales

### INTRODUCCIÓN

El área gingival y el de la mucosa alveolar pueden ser asiento de lesiones hiperplásicas. Estos crecimientos pueden ocupar un pequeño sector del maxilar o distribuirse en forma generalizada en ambas arcadas.

El término *épulis* con que la costumbre nos lleva a identificar a las hiperplasias localizadas etimológicamente sólo significa "lesión que se asienta sobre la encía".

Erróneamente, una mancha, una ampolla, una úlcera, deberían, según el sentido de la palabra, ser denominadas *épulis*.

También el término suele relacionarse con lesiones benignas. Esto puede confundir al no entrenado y llevarlo a prescindir de un estudio histopatológico al juzgar que no existe riesgo.

Por ese motivo es necesario insistir en que, si bien el uso del término *épulis* está generalizado entre los estudiantes y los profesionales, no se debe dejar de efectuar el estudio histopatológico, es decir, realizar la biopsia, ya que también un carcinoma o un linfoma pueden verse clínicamente como un "épulis".

### HIPERPLASIAS GINGIVALES LOCALIZADAS

El granuloma piógeno, el granuloma postracción o de la cavidad y el *épulis* del embarazo o granuloma gravidarum ya se descubrieron en el capítulo 16 como ejemplos de hiperplasias simples con un cuadro histológico similar.

#### HIPERPLASIA FIBROSA GINGIVAL CIRCUNSCRITA (FIBROMA GINGIVAL PERIFÉRICO, ÉPULIS FIBROSO)

Se trata de una hiperplasia gingival fibrosa de consistencia firme, de coloración más pálida que el granuloma piógeno, con un tiempo de evolución largo.

Habitualmente sésil, en un porcentaje importante de casos pueden encontrarse áreas calcificadas. La histología muestra un predominio de fibras colágenas y fibroblastos, cubiertos por epitelio pavimentoso estratificado.

Con el tratamiento quirúrgico no recidiva y el pronóstico es excelente (figs. 17-1 y 17-2).

#### Granuloma gigantomorfo periférico (*épulis* de células gigantes, tumor de melioplax)

Esta hiperplasia simple se presenta con una coloración rojo vinoso o azulada, a veces lobulada, con pedículo o sin él, de crecimiento lento e indolora.

Asociada comúnmente con piezas dentarias, también puede verse en rebordes desdentados. Una irritación local podría estar relacionada con su etiología. El cuadro histológico muestra células gigantes multinucleadas, fibroblastos, vasos sanguíneos y extravasación con depósitos de hemosiderina, que le dan su color característico (figs. 17-3 y 17-4).

#### Parulgia gingival

Los procesos infecciosos periodontarios pueden labrar un trayecto fistuloso siguiendo la vía de menor resistencia y evacuar el material purulento en la encía vestibular, palatina o lingual. En esos casos, esa irritación crónica puede llevar a la hiperplasia del tejido gingival y en la boca de la fístula puede verse una hiperplasia de color rojo intenso, debajo de la cual a veces puede detectarse el exudado de pus. Un estudio radiográfico minucioso y la comprobación clínica de pérdida o no de vitalidad pulpar permiten llegar al diagnóstico y a la resolución por vía endodóntica, periodontal o quirúrgica. No es infrecuente el hallazgo de fracturas verticales (figs. 17-5 y 17-6).

#### Hiperplasias paraprótésicas (*épulis* fisuratum)

Esta hiperplasia suele observarse en pacientes que han llevado prótesis removibles durante mucho tiempo, en especial prótesis completas.

Es de observación más frecuente en mujeres que en varones.

La irritación por desadaptación produce en una primera etapa pequeñas ulceraciones y con el tiempo comienza a desarrollarse la hiperplasia.



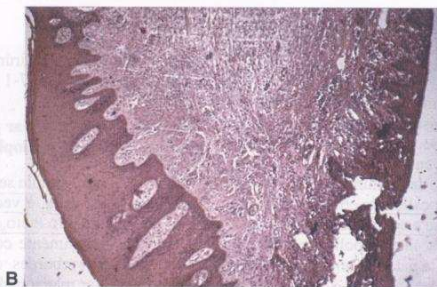
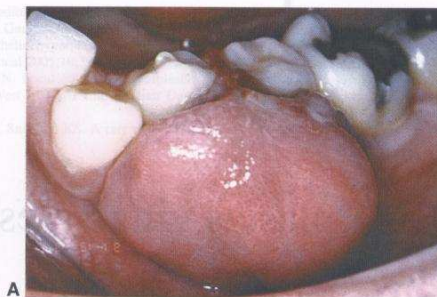


Fig. 17-1. A. Hiperplasia fibrosa gingival circunscrita (épulis fibroso). La superficie es más pílida que la del granuloma piógeno. B. Debajo del epitelio se observa tejido conjuntivo fibroso relativamente denso con escasos infiltrados linfocitos.

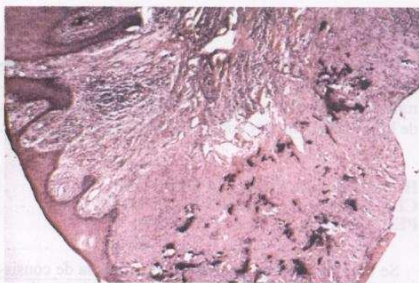
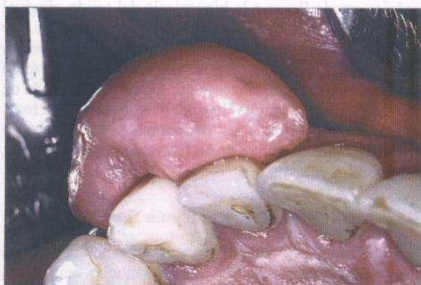


Fig. 17-2. A. Hiperplasia fibrosa gingival circunscrita (épulis fibroso). Nótese el pedículo y el aspecto fibroso. B. Épulis fibroso con focos de descalcificación distrófica.



Fig. 17-3. Granuloma gigantomielocítico periférico. Se caracteriza por su color rojo vinoso y áreas azuladas.

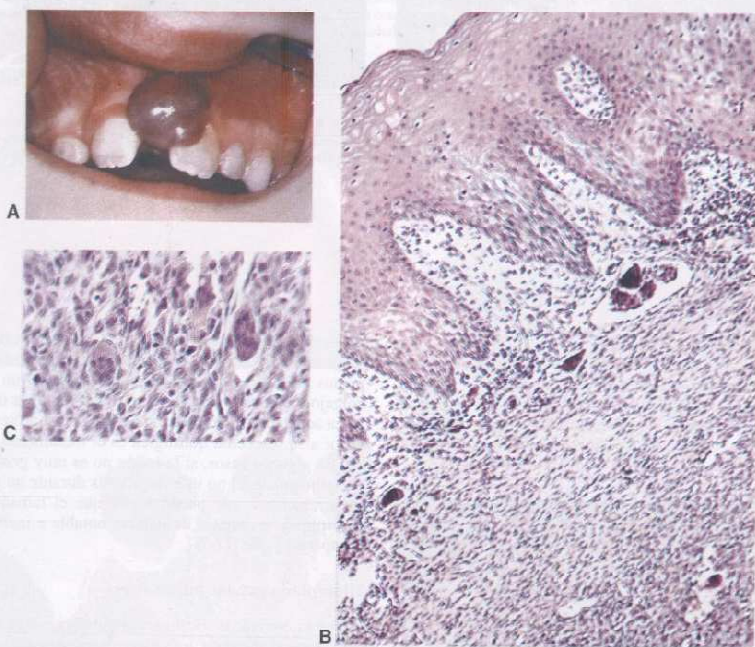


Fig. 17-4. A. Granuloma gigantomielocítico periférico. La extravasación con depósitos de hemosiderina le dan la coloración característica. B. HE  $\times 100$ . Debajo del epitelio pavimentoso se aprecia una lesión fibrocelular con células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasticas. Llama la atención un vaso ocupado centralmente por células gigantes. C. HE  $\times 400$ . Con mayor aumento se destaca la población de células gigantes que caracteriza a la lesión, junto con la estroma fibrocelular, con alguna mitosis asociada. Corresponde a un granuloma periférico de células gigantes. Hacemos hincapié en que la imagen de "embolia" vascular no tiene significación pronóstica en esta entidad. Al menos no tiene la implicación de diseminación relacionada con las neoplasias malignas.



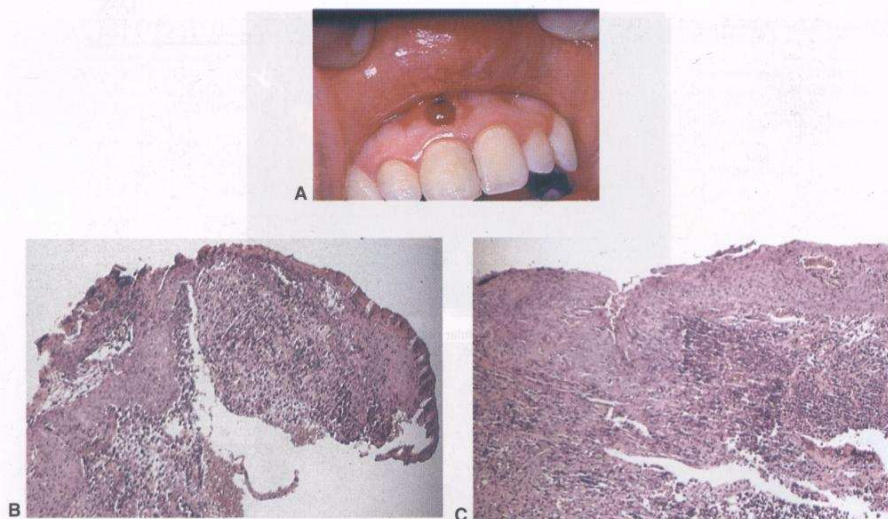


Fig. 17-5. A. Parulia gingival. En la boca de la fístula se desarrolla la hiperplasia. B. HE  $\times 40$ . Cubierta epitelial por encima de un tejido conjuntivo de granulación con importantes infiltrados inflamatorios mixtos que se aproximan al epitelio, erosionándolo. C. HE  $\times 100$ . Se muestra parte del trayecto fistuloso bordeado por tejido conjuntivo de granulación con infiltrados inflamatorios mixtos. La lesión está vinculada al epitelio de cubierta, donde logra su fistulización.

Son de evolución lenta, indoloras. En algunos casos toman dimensiones considerables a pesar de que al paciente no parece incomodarle.

En otras oportunidades puede ulcerarse e infectarse. La irritación también puede estimular el periostio, por lo que en los estudios radiográficos pueden observarse imá-

genes de neoformación ósea en el lugar de la lesión. Por lo general, en la zona vestibular o sobre el reborde, y menos en el área lingual, puede verse como un simple colgajo o con varios pliegues en forma de hojas de libro.

La adaptación o confección de una nueva prótesis posterior a su resección quirúrgica es el tratamiento indicado. En algunos casos, si la lesión no es muy grande y el paciente puede, el no usar la prótesis durante un período relativamente corto, puede lograr que el tamaño de la hiperplasia se reduzca de manera notable e incluso que desaparezca (fig. 17-7).

#### Hiperplasia papilar inflamatoria

Por lo común de localización palatina, sobre todo en portadores de prótesis, esta hiperplasia suele tener origen en la desadaptación del aparato y en la participación de *Candida albicans*.

Se presenta con un aspecto lobulado, de color rojizo y en general es asintomática.

El tratamiento anticándida local puede combinarse con la eliminación del tejido, ya sea en forma quirúrgica, con electrocoagulación o con láser. Se aconseja la confección de una nueva prótesis (figs. 17-8 y 17-9).



Fig. 17-6. Parulia gingival. Es fundamental el examen de la vitalidad del diente vecino a la lesión y del estudio radiográfico.



Fig. 17-7. Epitelio de ba.

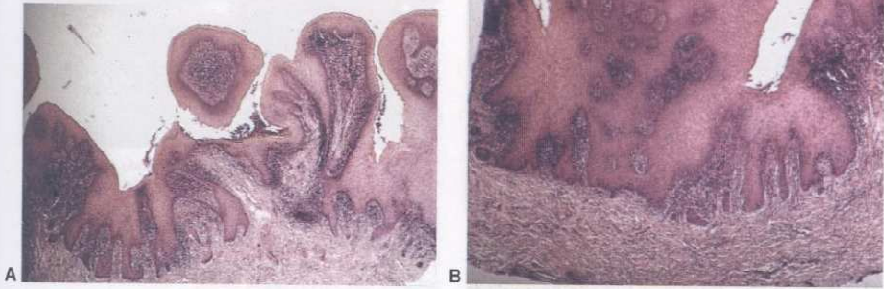
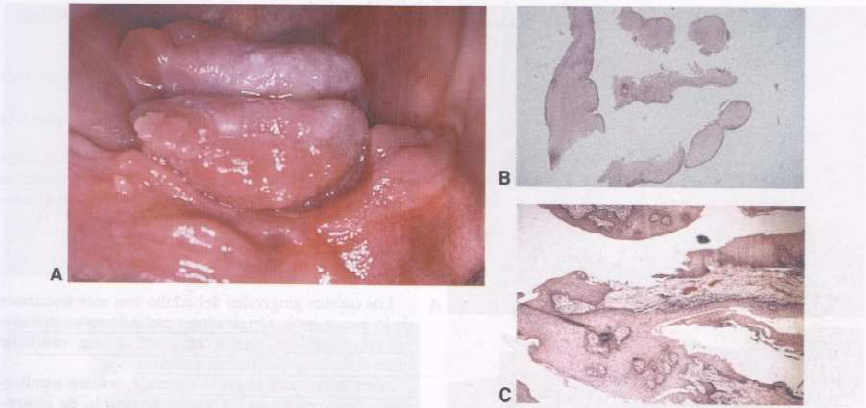
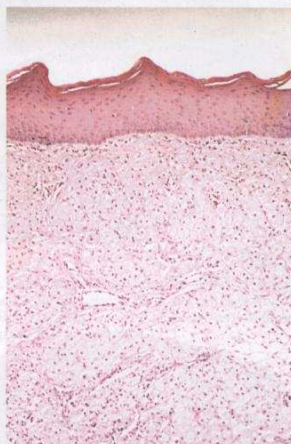


Fig. 17-9. A. HE x40. Mucosa pavimentosa del paladar con hiperplasia epitelial de estructura papilar, asociada con infiltrados linfocitos en la unión epitelioconectiva. B. HE x40. Una aproximación de una de las papilas situadas en la mucosa del paladar. Corresponde a una hiperplasia papilifera de base inflamatoria de la mucosa pavimentosa del paladar, vinculada a prótesis superior de larga data.

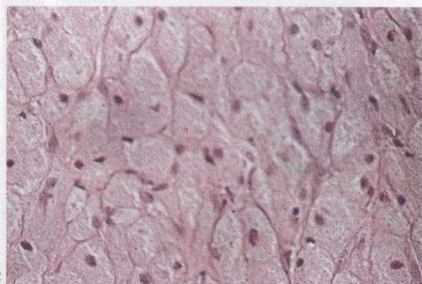




A



B



C

Fig. 17-10. A. Épulis del recién nacido. B. HE  $\times 100$ . Epitelio pavimentoso de cubierta, con aplanamiento de las crestas interpapilares. En el corion existe una zona tisular clara, con luces vasculares y células globulosas. C. HE  $\times 400$ . Con mayor aumento se aprecian células grandes, poligonales, claras, de citoplasma granular, con núcleos empujados hacia la periferia de la célula. Estas células semejan las del tumor de células granulares. Corresponde al épulis congénito del recién nacido. Si bien las células involucradas son indistinguibles de las del tumor de células granulares, a diferencia de éste, carece de la hiperplasia pseudoepiteliomatosa que habitualmente se le asocia.

### Épulis congénito del recién nacido (tumor gingival de células granulosas del recién nacido)

Se ve con más frecuencia en varones que en mujeres y más en el maxilar superior que en el inferior.

Suelen ser pediculados, con una coloración igual a la de la mucosa bucal.

Si bien su tamaño puede ser pequeño, en algunos casos puede comprometer la alimentación. Aparentemente de origen mesenquimatoso, nada tiene que ver con el mioblastoma de células granulosas (figs. 17-10 y 17-11).

### Quiste gingival del adulto

Los quistes gingivales del adulto son más frecuentes de lo que se creía. Originados a partir de restos epiteliales odontogénicos, suelen verse en el área vestibular entre el incisivo y el primer premolar.

Asentados sobre la encía adherida, pueden manifestarse como una elevación suave, depresible, de superficie brillante y el diagnóstico suele ser un hallazgo histológico.

Están recubiertos por una o dos capas de epitelio plano no queratinizado (fig. 17-12).

### Quiste de erupción

Siempre acompañando a la corona de un diente en erupción, el quiste de erupción se presenta de color azulado, brillante, recubierto por epitelio no queratinizado. Fluctuante a la palpación, se ve más en varones, en el maxilar superior y asociado con la erupción de incisivos, caninos y molares (fig. 17-13).



Fig. 17-11. Épulis del recién nacido.

A

B

Fig. 17-11. Épulis del recién nacido.

HIPEL

Fibrom

La 1 parece con ra hiperp retrasc toesple ambas Exis limitac

Fibrom

Los toinac Afe pús d desde lesi óna o c cionad la pre:



Fig. 17-12. A. Quiste gingival del adulto. B. Mucosa gingival que en el corion muestra una cavidad quística revestida por epitelio pavimento-so de baja altura.



Fig. 17-13. A. Quiste de erupción. B. Secciones de cubierta pavimen-tosa paraqueratinizada con brotes interpapilares profundos apoyados sobre tejido fibroso vascularizado con focos de infiltrado inflamatorio crónico. En la profundidad, el tejido conectivo está parcialmente revesti-do por epitelio de no más de cuatro hileras celulares con las caracte-rísticas de epitelio odontogénico.

## HIFERPLASIAS GINGIVALES GENERALIZADAS

### Fibromatosis gingival idiopática

La fibromatosis gingival idiopática, a pesar de lo que parecería indicar su nombre, forma parte de un síndrome con rasgo autosómico dominante que se caracteriza por hiperplasia gingival, diferentes grados de hipertrichosis, retraso mental, defectos en oídos, huesos nasales, hepatoesplenomegalia e hipopigmentación. Puede abarcar ambas arcadas, con dificultad o no en la erupción.

Existen casos parciales en los que la hiperplasia está limitada a un sector de la arcada (fig. 17-14).

### Fibromatosis gingival por hidantoinatos

Los efectos secundarios a nivel gingival de los hidantoinatos se observaron a mediados del siglo XX.

Afecta a ambos sexos por igual, es mas común después de la pubertad y puede desarrollarse aun en áreas desdentadas. No hay relación entre la intensidad de la lesión y la edad, la respiración bucal, la dosis de fenitoína o el tiempo de ingesta. Su aspecto clínico está relacionado con los componentes irritativos locales, ya que la presencia de placa y depósitos de cálculos pueden

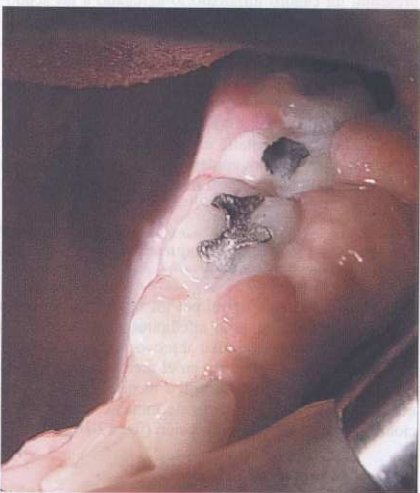
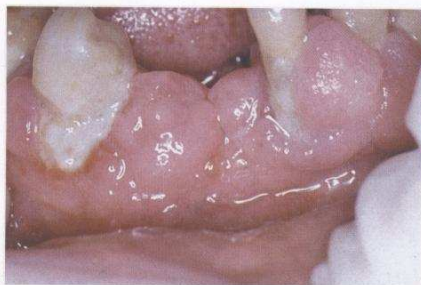


Fig. 17-14. Fibromatosis gingival idiopática.





A

B

Fig. 17-15. A. Fibromatosis gingival por hidantoínatos. Nótase la hiperplasia en la zona desdentada. B. Debajo de un epitelio de cubierta se aprecia una proliferación fibrocelular con producción de colágeno y moderados infiltrados linfocitos. Corresponde a una hiperplasia gingival vinculada a la ingestión de hidantoínatos.

presentar un cuadro inflamatorio agregado a las pseudobolsas.

Un manejo preventivo con el periodoncista retrasa las recidivas luego de la cirugía estética.

La encía, de consistencia fibrosa, crece de tal forma que incluso puede cubrir la pieza dentaria. Comienza por las papilas y afecta las zonas vestibular y palatina.

La fenitoína aumentaría el número de receptores del factor de crecimiento epidérmico de los fibroblastos (EGF), lo cual contribuiría a la alteración del tejido gingival (fig. 17-15).

#### Fibromatosis gingival por bloqueadores de los canales del calcio

El agrandamiento gingival por los bloqueadores de los canales del calcio, como la nifedipina, la amlodipina, la nitrendipina y otros, es similar al provocado por los hidantoínatos, tal vez más notorio en el área vestibular. Suele verse más rojo que otras maculias medicamentosas, aunque el factor irritativo local es determinante. Suele involucionar al suspenderse la medicación (fig. 17-16).

#### Fibromatosis por ciclosporina

La hiperplasia gingival inducida por ciclosporina

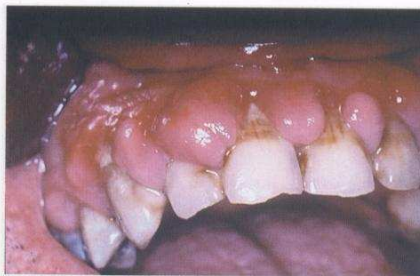


Fig. 17-16. Fibromatosis gingival por amlodipina.

puede verse en pacientes que reciben este inmunosupresor luego de someterse a un trasplante.

Se observa un crecimiento generalizado de la encía en áreas dentadas. Es infrecuente observar hiperplasia en zonas desdentadas, a diferencia de la acción de los hidantoínatos.

Afecta la superficie lingual y vestibular con la formación de bolsas falsas y al tejido fibrótico puede acompañarle una inflamación local sobreagregada.

En una paciente pudo observarse otro efecto secundario de la ciclosporina: la hiperpigmentación melánica. Esta mancha es melanina y no depósito de droga. Es reversible con la suspensión de la medicación, tal como ocurre en la hiperplasia gingival (figs. 17-17 y 17-18).

#### Hiperplasia de la tuberosidad

En la encía palatina, en la zona de la tuberosidad, puede desarrollarse una hiperplasia de aspecto fibroso, dura, unilateral o bilateral, asintomática, de crecimiento lento, lo cual impide que el paciente se percate del cambio morfológico del paladar.

La causa de esta hiperplasia se desconoce, su tratamiento consiste en la remodelación quirúrgica y no es recidivante (figs. 17-19 y 17-20).

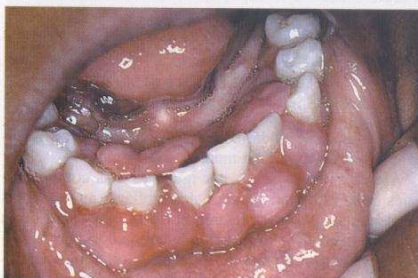


Fig. 17-17. Fibromatosis gingival por ciclosporina.

Fig. 17-17 de hiper

#### BIBL

Breault  
a ca  
Casillag  
infl  
60.  
Ceccott  
Pan  
Kroll JC  
hyp  
Merret  
Int



Fig. 17-18. Fibromatosis gingival por ciclosporina. Nótase la ausencia de hiperplasia en la zona desdentada.

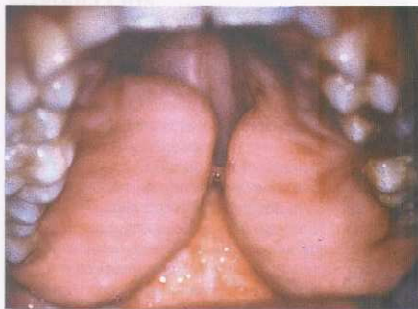


Fig. 17-19. Hiperplasia de la tuberosidad.



Fig. 17-20. Hiperplasia de la tuberosidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Breault LG, Fowler EB, Wolfgang MJ. Peripheral giant cell granuloma: a case report. *Gen Dent* 2000;48(6):716-9.
- Casillag A, Pharoah M, Gullane P. A central giant cell granuloma influenced by pregnancy. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26(6):357-60.
- Ceccotti EL. Clínica Estomatológica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993.
- Krell JO, Mc Guinis JP Jr. Case Presentation. Denture-induced fibrous hyperplasia (epulis fissuratum). *Miss Dent Assoc J* 1993; V9(3):18-9.
- Merret SJ, Crawford PJ. Congenital epulis of the newborn: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13(2):127-9.

- Mesa L, Osura A, Anciros J, Gonzalez-Jaranay M, Bravo J, Junco P, et al. Antibiotic treatment of incipient drug induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodont Res* 2003;38(2):141-6.
- Newland JR. Peripheral giant cell granuloma. Oral and maxillofacial pathology. Case of the month. *Tex Dent J* 2002; 119(9): 936-42.
- Pedemonte CA, Rojas RA y Romo L. Histiocitosis de Células de Langerhans Crónica Focal (Granuloma Eosinófilo). Reporte de un caso. *Acta odontol venez* 2005; V43(2):146-50. ISSN 0001-6365.
- Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in unrelated allograft function in transplant recipients. *J Periodontol* 2001;28(7): 707-9.



## Neoplasias mesenquimatosas de la mucosa bucal

Adalberto Mosqueda Taylor

### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mesenquimatosas constituyen un grupo heterogéneo de lesiones en la mucosa bucal. La evaluación diagnóstica de un paciente con una lesión de este tipo requiere una historia clínica completa y un examen físico detallado, así como estudios de laboratorio y de gabinete bien seleccionados.

En teoría es factible que en la mucosa de la cavidad bucal se puedan presentar la mayoría de las neoplasias derivadas de cada una de las categorías citogenéticas de origen mesenquimatosos; sin embargo, en la literatura, las comunicaciones muestran diferencias significativas en cuanto a su frecuencia y sus manifestaciones clinicopatológicas con respecto a otros sitios anatómicos. Asimismo, las neoplasias mesenquimatosas constituyen un grupo numeroso de entidades que difieren en su comportamiento biológico y que a menudo son de difícil diagnóstico. Algunas son indudablemente benignas, bien localizadas y no recurrentes después de la escisión simple. Otras son infiltrantes y tienden a la recurrencia local, aun después de una escisión amplia.

### NEUROMA TRAUMÁTICO

El neuroma traumático es una lesión pseudotumoral reactiva debida a la proliferación del segmento proximal de un nervio seccionado. La reinervación de los segmentos separados se ve impedida por la proliferación de tejido fibroso cicatrizal, con lo que se produce una masa desorganizada de axones, células de Schwann y fibroblastos en el sitio del traumatismo.

Los neuromas traumáticos de la región bucal se presentan como nódulos cubiertos por mucosa de características normales, los cuales suelen ser menores de 1 cm y en alrededor del 30 al 50% de los casos son dolorosos. Se pueden presentar en cualquier sitio en el que haya existido un traumatismo y la sección de fibras nerviosas, pero la mayoría de los casos se han registrado en la zona del agujero mentoniano, la lengua y los labios. También pueden ser de presentación intraósea, donde se observa como una zona radiolúcida delimitada en sitios de

extracción dental traumática. La lesión puede aparecer a cualquier edad, aunque en la mayoría de los casos los pacientes son adultos jóvenes.

El diagnóstico se basa en los antecedentes traumáticos, la localización de la lesión y, en muchos casos, en la presencia de dolor, el cual puede ser constante o intermitente y variar desde muy leve y apreciable solo a la palpación hasta un dolor intenso e irradiado, que suele exacerbarse a la presión con aparatos protésicos o a la palpación.

El examen histológico de la lesión muestra una proliferación desorganizada de fibras nerviosas mielinizadas maduras dentro de una masa de tejido fibroso que puede presentar zonas de aspecto densamente colagenizado o laxo y hasta mixoide (fig. 18-1). Algunos casos, en particular aquellos con historia de dolor, presentan grados variables de infiltrado inflamatorio de tipo crónico.

El tratamiento indicado consiste en la resección quirúrgica de la lesión. Las recurrencias son infrecuentes.

### NEUROFIBROMA

El neurofibroma es la neoplasia más frecuente del tejido nervioso periférico. Se denomina neurofibroma solitario a la lesión que se presenta en forma aislada en un

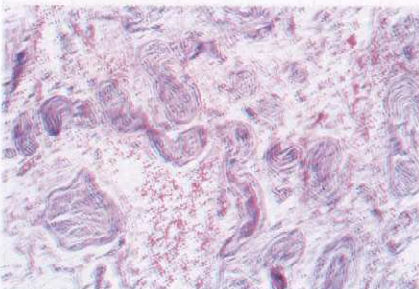


Fig. 18-1. Neuroma traumático. Múltiples fibras nerviosas dispersas en forma desorganizada en una estroma de tejido fibroso laxo.



Fig. 18-2. Neurofibroma solitario. Nódulo asintomático en el viente de la lengua.

individuo que no padece de neurofibromatosis. El diagnóstico de esta neoplasia puede ser difícil de establecer porque en algunas personas un solo neurofibroma puede ser la manifestación inicial de la condición hereditaria (véase más adelante) y la historia familiar puede no existir en virtud del alto número de casos en los que la neurofibromatosis se presenta como mutación espontánea.

La mayoría de los neurofibromas corresponden a la forma solitaria; esta lesión se presenta como un nódulo submucoso de crecimiento lento, consistencia blanda a firme, asintomático, el cual puede ocurrir a cualquier edad, aunque la mayoría se detecta en adultos jóvenes. La localización más común es la piel, y dentro de la boca la mayor parte de los casos se han detectado en la lengua y en la mucosa bucal (fig. 18-2). En raras ocasiones puede tener lugar dentro de los maxilares como una lesión radiolúcida unilocular o multilocular, delimitada o con bordes poco precisos.

Debido a su consistencia blanda y a que en ocasiones se observa mal delimitado clínicamente, el neurofibroma debe diferenciarse de otras lesiones mesenquimatosas, como lipomas, malformaciones vasculares profundas y tumores del músculo.

El diagnóstico se establece por biopsia y en todos los casos es necesario descartar la posibilidad de neurofibro-

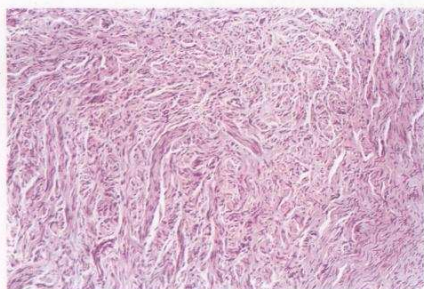


Fig. 18-3. Neurofibroma. Proliferación de células fusiformes con núcleos ondulados dispersas en una estroma de tejido fibroso maduro.

matosis por medio de exploración clínica y estudios por imágenes.

El aspecto histológico es el de una lesión no encapsulada, formada por haces entrelazados de células fusiformes, a menudo con núcleos ondulados, que se disponen en un fondo de tejido fibroso con delicadas fibras de colágeno y puede presentar zonas de aspecto levemente mixoide, entre las que pueden observarse dispersas numerosas fibras nerviosas (fig. 18-3). Con frecuencia se aprecian células cebadas en gran número, lo cual suele ser de ayuda para apoyar el diagnóstico. La inmunohistoquímica revela positividad focal para proteína S-100.

Los neurofibromas solitarios y los que ocurren en la neurofibromatosis no presentan diferencias microscópicas. En los neurofibromas benignos en ocasiones puede observarse atipia celular, pero la presencia de mitosis suele ser un dato de malignización, la cual es más frecuente en los casos asociados con neurofibromatosis.

El tratamiento de las lesiones pequeñas y delimitadas consiste en la escisión quirúrgica local con bordes libres.

Las recurrencias en estos casos son infrecuentes. El tratamiento de las lesiones grandes representa una dificultad mayor, ya que algunas se encuentran muy vascularizadas y son difíciles de delimitar del tejido vecino, por lo que a veces solo se realiza una escisión parcial para disminuir el tamaño tumoral o con fines estéticos. A diferencia del schwannoma, los neurofibromas surgen de la porción interna del nervio, por lo que éste suele ser seccionado durante la eliminación del tumor.

## NEUROFIBROMATOSIS

La neurofibromatosis es una entidad hereditaria relativamente común, con una ocurrencia estimada de uno cada 3,000 a 5,000 recién nacidos. Se divide en varios subtipos, pero los más importantes son el tipo I (enfermedad de von Recklinghausen) o neurofibromatosis periférica y el tipo II o neurofibromatosis central.

La neurofibromatosis de tipo I (NF-I) representa más del 80% de todos los casos y se hereda con carácter autosómico dominante, aunque cerca del 50% no presentan antecedentes familiares de la enfermedad y se consideran nuevas mutaciones. El defecto genético se localiza en el cromosoma 17.

Este síndrome se asocia con múltiples anomalías, de las cuales los neurofibromas múltiples y las manchas café con leche son las más frecuentes. Los criterios para su diagnóstico se presentan en el cuadro 18-1. La enfermedad por lo regular se inicia durante la infancia. Las manchas café con leche suelen preceder en varios años a la aparición de los neurofibromas y se diferencian de las pecas o efélides por su ubicación en sitios no expuestos a la luz solar y su mayor tamaño (de 1-2 mm hasta varios centímetros de diámetro). Uno de los sitios característicos de pigmentación cutánea en la NF-I es la axila, en donde se presentan como máculas múltiples (pecas axilares o signo de Crowe).

Los neurofibromas se localizan con mayor frecuencia en la piel, en donde varían desde pápulas pequeñas hasta masas blandas pendulosas de gran tamaño, pero también



**Cuadro 18-1. Criterios de diagnóstico para neurofibromatosis tipo I**

El diagnóstico de NF-I se establece cuando un individuo presenta dos o más de los siguientes hallazgos:

- Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en niños, o mayores de 15 mm en adolescentes y adultos
- Por lo menos dos neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
- Pecos en la región axilar o inguinal
- Glioma óptico
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- La presencia de una lesión ósea característica, como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la corteza de huesos largos con pseudoartrosis.
- Existencia de algún familiar directo (padres, hermanos, descendientes) con NF-I diagnosticada sobre la base de los criterios mencionados

pueden verse en las mucosas de la boca, la faringe y la laringe. Las lesiones pueden presentarse desde el nacimiento, pero más a menudo comienzan a desarrollarse durante la pubertad y aumentan en número y en tamaño con el paso del tiempo y se ha visto que su crecimiento se acelera durante el embarazo. Existe una amplia variación en la expresión de la enfermedad, ya que mientras que algunos pacientes solo son afectados por unas cuantas neoformaciones, otros pueden presentar cientos o tal vez miles de ellas. Las lesiones bucales se han observado en hasta el 25% de los casos, más a menudo en la lengua, el piso de la boca, la mucosa bucal y el paladar. También pueden producirse lesiones gingivales extensas, similares en aspecto a otros agrandamientos gingivales (fig. 18-4). Algunos autores sugieren que la manifestación intraoral más frecuente es el agrandamiento de papilas fungiformes, lo cual se ha visto en hasta el 50% de los afectados, aunque se desconoce la especificidad de este hallazgo para la NF-I. En algunos casos puede haber agrandamiento del foramen y el canal mandibulares, lo cual la mayoría de las veces no representa neurofibromas centrales, sino tejido fibroso maduro o malformaciones vasculares.

La NF-I también se asocia con la presencia de manchas translúcidas de color café en el iris, denominadas nódulos

de Lisch, en hasta el 90% de los casos y con defectos esqueléticos en alrededor del 40% de los afectados.

Como ya se comentó, los neurofibromas asociados con NF-I son idénticos a los que se observan en personas libres de la enfermedad hereditaria. Sin embargo, el subtipo histológico denominado *neurofibroma plexiforme* se considera un signo patognomónico de la NF-I. Consiste en masas lobuladas de tejido nervioso hipertrófico dispersas en una matriz de tejido fibroso maduro.

El tratamiento quirúrgico en pacientes con afección extensa se reserva para las lesiones de gran tamaño localizadas en zonas que comprometen funciones vitales, por razones estéticas y para las lesiones sintomáticas. Al igual que los neurofibromas solitarios de gran tamaño, los neurofibromas asociados con NF-I son lesiones hamartomatosas que pueden continuar creciendo lentamente si su resección fue incompleta.

Se ha estimado una tasa de transformación maligna de entre el 2 y el 13%, y este riesgo suele relacionarse con un largo tiempo de evolución (por lo general mayor de 10 años). El pronóstico para los tumores malignos de nervio periférico asociados con NF-I es muy desfavorable, ya que la tasa de supervivencia es menor del 20%.

La neurofibromatosis de tipo II (NF-II) o central es menos común que la NF-I (1:50.000 nacidos). Los afectados desarrollan tumores intracraneales e intraespinales, como schwannomas, astrocitomas, meningiomas y ependimomas y pueden tener pocas manifestaciones periféricas (neurofibromas) o ninguna.

**SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 3**

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) son trastornos hereditarios autosómicos dominantes, en los que ocurren cambios hiperplásicos y/o neoplásicos en una amplia variedad de tejidos de origen neuroectodérmico. Presentan alta penetrancia y expresión variable y en un porcentaje importante puede no existir el antecedente familiar, por lo que se consideran casos de mutación espontánea. Estos síndromes se clasifican de acuerdo con las glándulas endocrinas afectadas: NEM-1, que consiste en la combinación de tumores originados en paratiroides, páncreas e hipófisis. La asociación de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma suprarrenal se denomina NEM-2 o tipo 2A; si está combinado con neuromas mucosos y/o algunas otras anomalías, como ganglioneuromatosis intestinal y nervio corneano prominente, se conoce como NEM-3 o tipo 2B. Estas manifestaciones se consideran la consecuencia de una mutación del protooncogén RET en el cromosoma 10.

Los pacientes afectados normalmente presentan un alargamiento facial y un aspecto marfanóide, caracterizado por extremidades delgadas, largas y con atrofia muscular. Las manifestaciones orofaciales del síndrome de NEM-3 se reconocen con facilidad. Los labios suelen estar agrandados (engrosados) por la presencia de múltiples neuromas, con mayor prominencia en la porción central del labio superior (fig. 18-5). De manera característica, estos neuromas se presentan también en forma de



Fig. 18-4. Neurofibroma gingival en una paciente con neurofibromatosis múltiple.



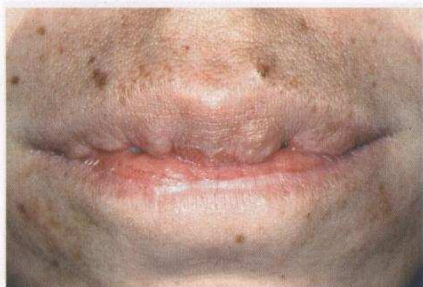


Fig. 18-5. Múltiples neuromas labiales en una paciente con síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2B.

múltiples nódulos esferoidales asintomáticos, del mismo color que el de la mucosa o levemente amarillentos, localizados en forma preponderante en el tercio anterior de la lengua, en su cara dorsal y los bordes (fig. 18-6). También aparecen en la mucosa bucal, con localización retrocomisural, en general bilaterales y de consistencia blanda. Con menos frecuencia se pueden encontrar en la encía y en el paladar. Los neuromas mucosos no son neoplásicos, sino que se trata de una proliferación hiperplásica de las fibras nerviosas en una estroma fibrosa laxa. Alrededor del 50% de los neuromas se presentan durante el primer año de vida y el resto aparece antes de los diez años. Los neuromas oculares se presentan con más frecuencia en el párpado superior en el que producen engrosamiento y eversión. En ocasiones pueden verse neuromas en las mucosas de la nariz, la laringe y los bronquios.

El carcinoma medular de tiroides (originado de las células C productoras de calcitonina) se presenta entre los 15 y los 25 años en más del 90% de los afectados, y con frecuencia hay metástasis en el momento de su diagnóstico. La edad promedio de fallecimiento por este tumor es de 21 años. Los feocromocitomas se desarrollan en más del 50% de los afectados que sobreviven al carci-

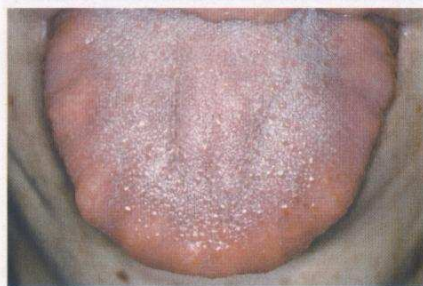


Fig. 18-6. Neuromas mucosos múltiples en los bordes de la lengua en la misma paciente de la figura 18-5.

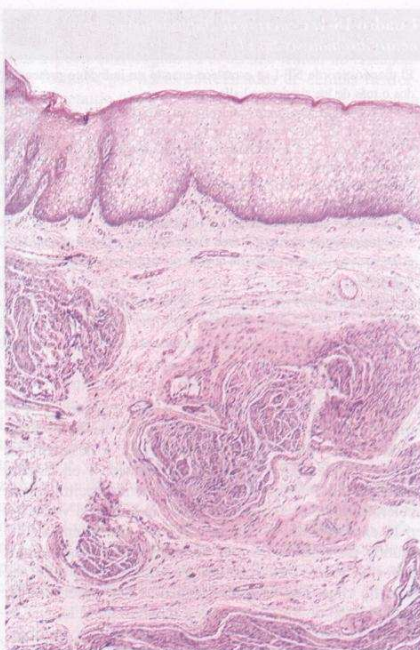


Fig. 18-7. Imagen microscópica de los neuromas mucosos. Nótese la hiperplasia pronunciada de las fibras nerviosas.

noma medular de tiroides y su incidencia aumenta con la edad. Estos tumores secretan catecolaminas, por lo que la sintomatología asociada con ellos incluye sudoración excesiva, diarrea, cefalea e hipertensión.

En estos pacientes es de especial importancia la evaluación de los niveles séricos de calcitonina, los cuales suelen elevarse en presencia del carcinoma medular de tiroides, aun cuando éste no es clínicamente evidente. También resulta de gran utilidad la evaluación con TAC de cuello y abdomen si se han diagnosticado neuromas mucosos, a fin de descartar la presencia de tumores tiroideos o suprarrenales.

Desde el punto de vista microscópico, los neuromas mucosos corresponden a un marcado engrosamiento pronunciado de los fascículos nerviosos dentro de una estroma de tejido fibroso de aspecto normal (fig. 18-7). Debido al orden del tejido proliferante, se considera que estas lesiones representan hamartomas y no verdaderas neoplasias.

El síndrome de NEM-3 es de gran importancia para el estomatólogo, ya que sus primeras manifestaciones son los neuromas mucosos que se presentan en la boca. El diagnóstico temprano representa el arma más importante para la identificación y el tratamiento oportuno de las neoplasias que conforman esta entidad y con ello salvar la vida de los afectados.

Lo  
excep  
labios  
autor  
de ev  
medu  
co de  
grave  
de cri  
afecta

## NEU

Es  
célula  
rilem  
más c  
de la  
Se  
ría oc  
sexo.  
bien  
comú  
por m  
tomát  
exper  
mese  
en el

En  
tan e  
tes sc  
los la  
puede  
Estos  
mand  
unilo  
locali  
pares  
malign  
las gl  
noma  
Ma  
bien



Fig. 18-8



Los neuromas mucosos no suelen requerir tratamiento, excepto en los casos que impiden el cierre normal de los labios y los párpados o por razones estéticas. Algunos autores recomiendan la tiroidectomía profiláctica, a fin de evitar la aparición y las consecuencias del carcinoma medular de tiroides. Por su parte, el tratamiento quirúrgico de los feocromocitomas solo se reserva para algunos graves, ya que el procedimiento conlleva un riesgo alto de crisis hipertensivas que ponen en riesgo la vida de los afectados.

### NEURILEMOMA (SCHWANNOMA)

Es una neoplasia derivada de la proliferación de las células de Schwann que envuelven la fibra nerviosa (neurilema). Aunque es una lesión relativamente infrecuente, más de una tercera parte de los casos ocurren en la región de la cabeza y el cuello.

Se puede presentar a cualquier edad, aunque la mayoría ocurre en adultos jóvenes sin predilección por algún sexo. Aparece como un nódulo redondeado u ovoidal bien delimitado de los tejidos adyacentes, que por lo común es de consistencia firme y se encuentra cubierto por mucosa íntegra. El neurilemoma en general es asintomático, aunque en algunos casos el paciente puede experimentar dolor. La lesión crece lentamente durante meses o años y puede alcanzar un tamaño considerable en el momento de su diagnóstico.

En la boca, la mayoría de los neurilemomas se presentan en la lengua (fig. 18-8). Otros sitios menos frecuentes son el paladar, el piso de la boca, la mucosa bucal y los labios. La presentación de esta neoplasia también puede ser intraósea y causar expansión de las corticales. Estos casos son más frecuentes en la zona posterior de la mandíbula, en donde presentan una imagen radiolúcida unilocular o multilocular de bordes definidos. En esta localización no es infrecuente la presencia de dolor o de parestesia, por lo que se puede confundir con un proceso maligno. El neurilemoma también puede desarrollarse en las glándulas salivales mayores, en donde simula un adenoma.

Macroscópicamente se aprecia como una masa sólida bien circunscrita, la cual al corte presenta aspecto homó-



Fig. 18-8. Neurilemoma. Masa nodular en el tercio anterior de la lengua.

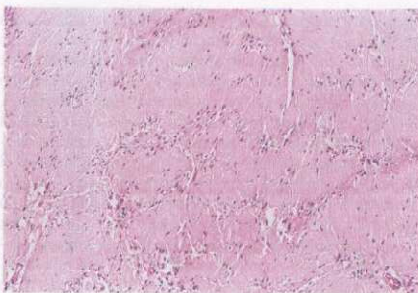


Fig. 18-9. Imagen microscópica de neurilemoma con abundante tejido Antoni A. En donde se aprecian células en empalizada y numerosos cuerpos de Verocay.

géo blanquecino. Al microscopio, la lesión se aprecia bien delimitada por una cápsula de tejido fibroso maduro. La neoplasia presenta dos patrones celulares característicos, denominados Antoni A y Antoni B, con proporciones variables de ambos en cada lesión. El tejido Antoni A está constituido por células fusiformes organizadas en hileras paralelas (en empalizada) o arremolinadas, las que en algunas áreas envuelven zonas eosinófilas acelulares denominadas cuerpos de Verocay (fig. 18-9). Por su parte, el tejido Antoni B presenta células fusiformes dispuestas sin un orden definido, en una estroma finamente fibrilar. En ningún caso se observan neuritis dentro del tumor. El estudio de inmunohistoquímica muestra positividad en las células tumorales para la proteína S-100.

En ocasiones se pueden observar cambios degenerativos, como degeneración quística, hialinización, calcificación, hemorragia y pleomorfismo celular. Esta variante se denomina *schwannoma antiguo*, ya que se pensaba que estos cambios eran la consecuencia de una larga evolución de la neoplasia. A pesar del pleomorfismo, es una lesión benigna y de pronóstico similar al del schwannoma convencional.

El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica y el pronóstico es excelente, por tratarse de un tumor encapsulado que rara vez recidiva. La lesión suele desarrollarse a partir de la superficie externa del tronco nervioso, por lo que en casos asociados con nervios de tamaño mediano o mayor puede ser posible la eliminación de la lesión y la preservación del nervio. En lesiones derivadas de terminaciones nerviosas pequeñas no es posible identificar o preservar el nervio de origen.

### TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES

Es una neoplasia poco frecuente, posiblemente de origen neural (células de Schwann), en la que las células tumorales presentan alteraciones lisosómicas que producen el clásico aspecto granular de su citoplasma. Esta lesión se presenta con mayor frecuencia en la cavidad oral, aunque también se ha comunicado en la piel. Puede



aparecer a cualquier edad, pero sobre todo en adultos, con predilección por el sexo femenino (alrededor de 2:1). Se presenta como un nódulo submucoso asintomático y de crecimiento lento (meses o años de evolución), del mismo color que la mucosa adyacente o levemente amarillento. Aunque en la gran mayoría son lesiones solitarias, en algunos pacientes puede presentarse más de una lesión.

El sitio más afectado es la lengua (principalmente el dorso), seguido por la mucosa bucal, los labios y el piso de la boca (fig. 18-10). En la piel se presenta como un nódulo subcutáneo, cuyas localizaciones principales incluyen el pecho, la espalda y la axila. Las lesiones suelen ser pequeñas y rara vez superan los 2 cm de diámetro. A la palpación se notan de consistencia firme y no bien delimitadas, por lo que en su diagnóstico diferencial deben incluirse los rabdomiomas, los neurofibromas, los lipomas y los tumores malignos de las glándulas salivales.

Al microscopio se observa que el tumor de células granulares está compuesto por células grandes poligonales y redondas, con un citoplasma eosinófilo granular amplio, con núcleo pequeño, por lo general central, las cuales se disponen en mantos y en ocasiones en cordones e islas de

tamaños variable, dispersas en una estroma de tejido fibroso maduro (fig. 18-11). El epitelio que cubre la lesión con cierta frecuencia presenta hiperplasia pseudoe-piteliomatosa, en cuyo caso el patólogo debe tener cuidado en diferenciarla de un carcinoma espinocelular, sobre todo en biopsias superficiales. La lesión no está encapsulada y sus bordes están mal definidos, por lo que en ocasiones parece una neoplasia infiltrante entre los haces de músculo estriado, lo cual llevó a los primeros investigadores a pensar que esta lesión era de origen muscular y por ello durante mucho tiempo se denominó *mioblastoma de células granulares*. Debido a que las células son positivas para S-100, en la actualidad se considera que el origen más probable de este tumor es la célula de Schwann (*schwannoma de células granulares*). Algunos autores consideran que ya que esta lesión en general no excede los 2 cm en su diámetro y aparentemente deja de crecer en algún momento de su desarrollo, es posible que sea más bien un proceso reactivo o un hamartoma con cambios degenerativos y no una verdadera neoplasia.

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección, después de lo cual no se esperan recurrencias.

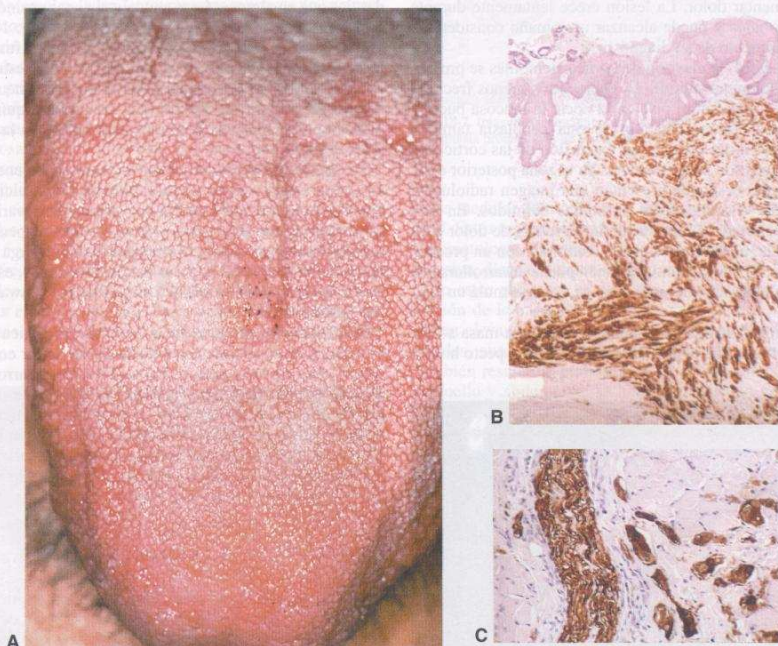


Fig. 18-10. A. Tumor de células granulares con forma de nódulo submucoso en el dorso de la lengua. B. Proteína S-100  $\times 40$ . La población tumoral situada debajo del epitelio muestra tinción citoplasmática característica. C. Proteína S-100  $\times 200$ . Células tumorales con positividad citoplasmática y nuclear, así como positividad franca en el filete que atraviesa la lesión.

Fig. 18  
que mu  
mente g

## HISTO

El ta  
a un gr  
diferen  
variación  
lesione  
broma  
sis noc

Esta  
del cua  
piel de  
cuello,  
táneo,  
lo, me  
sos so  
esta re  
los hue  
cados  
bulo en  
La les  
crecim  
cuanto

Mic  
tan un  
vesicu  
man un  
ocasio  
produc  
lesión  
a veces  
multin

La c  
riesgo  
lesione  
dos pr  
minaci

## MIOF

Son  
brobla



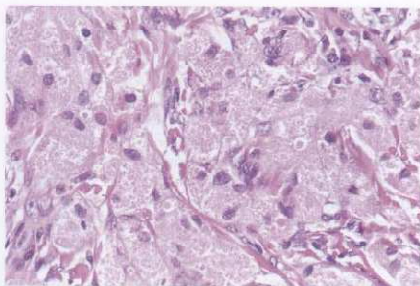


Fig. 18-11. Imagen microscópica de un tumor de células granulares que muestra células grandes con amplio citoplasma eosinófilo finamente granular.

### HISTIOCITOMA FIBROSO

El término histiocitoma fibroso se aplica para designar a un grupo de lesiones tumorales benignas que presentan diferenciación fibroblástica e histiocítica. Debido a variaciones en su aspecto clínico y microscópico, estas lesiones se conocen con términos diversos: dermatofibroma, hemangioma esclerosante, fibroxantoma y fibrosis nodular subepitelial.

Esta neoplasia puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, aunque las más de las veces se presenta en la piel de las extremidades y en la región de la cabeza y el cuello. La localización preponderante es el tejido subcutáneo, aunque se han detectado algunos casos en músculo, mesenterio, tráquea y riñón. Los histiocitomas fibrosos son poco frecuentes en los tejidos orales y aunque en esta región pueden aparecer en cualquier sitio, incluidos los huesos maxilares, en la mayoría de los casos comunicados se han observado en la mucosa bucal y en el vestíbulo en personas de edad mediana y en adultos mayores. La lesión se presenta como un nódulo asintomático de crecimiento lento y tamaño variable, que va desde unos cuantos milímetros hasta varios centímetros de diámetro.

Microscópicamente, los histiocitomas fibrosos presentan una proliferación de células fusiformes con núcleos vesiculados, las cuales se disponen en fascículos que forman un patrón estoriforme prominente (fig. 18-12), y en ocasiones se disponen alrededor de espacios vasculares produciendo áreas de aspecto hemangiopericitóide. La lesión suelen estar bien delimitada pero no encapsulada y a veces contiene macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas y algunos linfocitos dispersos.

La escisión quirúrgica es el tratamiento indicado. El riesgo de recurrencia es bajo, pero se incrementa en las lesiones de mayor tamaño y en las localizadas en los tejidos profundos debido a la mayor dificultad para su eliminación completa.

### MIOFIBROMA Y MIOFIBROMATOSIS

Son lesiones formadas por la proliferación de miofibroblastos (células con características de músculo liso y

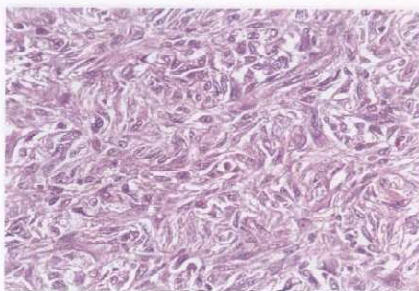


Fig. 18-12. Histiocitoma fibroso. Proliferación fusocelular de células histiocíticas dispersas en un patrón estoriforme con escasa formación de colágeno.

fibroblasto), que pueden presentarse como una neoplasia solitaria (miofibroma) o como crecimientos tumorales multifocales (miofibromatosis).

A pesar de ser poco frecuentes, la mayoría de las lesiones solitarias se han observado en la región de la cabeza y el cuello. Se presentan a cualquier edad, pero la mayor frecuencia se produce en las primeras cuatro décadas de la vida y en la región bucal y maxilofacial aparecen como nódulos asintomáticos con predilección por los labios, la mucosa bucal y la lengua (fig. 18-13). Las lesiones intraóseas se observan como áreas radiolúcidas uniloculares o multiloculares de bordes bien definidos, aunque se han descrito algunos casos con bordes difusos.

Las miofibromatosis se presentan principalmente en recién nacidos y en niños pequeños, con lesiones localizadas en la piel, el músculo, el hueso y, en hasta un 20% de los casos, en tejidos profundos y vísceras, incluidos pulmón, corazón, tracto gastrointestinal, hígado y riñón.

Al microscopio se observa que estas lesiones están formadas por proliferaciones nodulares o multinodulares de miofibroblastos fusiformes con núcleos romos y citoplasma eosinófilo, los cuales forman haces y fascículos cortos (fig. 18-14). En la zona central de los nódulos, las células son menos diferenciadas, con núcleos más grandes, las cuales forman zonas con aspecto hemangioperi-



Fig. 18-13. Miofibroma. Tumoración infiltrante de la lengua en una niña de 4 años.



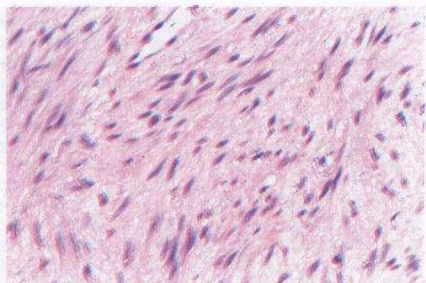


Fig. 18-14. Proliferación de células fusiformes con características de miofibroblastos dispuestas en fascículos cortos.

citoide. El estudio inmunohistoquímico revela que ambos tipos celulares son positivos para actina de músculo liso y vimentina y negativos para proteína S-100, citoqueratina y antígeno de membrana epitelial (EMA).

El tratamiento de las lesiones solitarias consiste en la escisión quirúrgica, con una tasa de recurrencia baja (menos del 10%), que responde bien a la reescisión local. Las lesiones múltiples responden bien a la eliminación quirúrgica, aunque las que afectan órganos vitales suelen ser más difíciles de tratar y en ocasiones pueden producir complicaciones cardiopulmonares fatales. Algunos miofibromas de la forma múltiple han presentado remisión espontánea.

## LIPOMA

El lipoma es un tumor benigno formado por tejido adiposo maduro y representa la neoplasia mesenquimatosa más frecuente de tejidos blandos en el adulto. El mayor número de casos se presenta entre los 40 y los 60 años, y es más común en individuos obesos. La mayoría se localizan en el tejido subcutáneo del tronco y la porción proximal de las extremidades.

Los lipomas de la región bucal y maxilofacial pueden aparecer como masas blandas asintomáticas superficiales o profundas sin predilección por algún sexo. Las lesiones superficiales son neoformaciones de base sésil o pediculada, por lo habitual de largo tiempo de evolución (meses o años). El tamaño es variable, pero puede alcanzar varios centímetros de diámetro. El color de las lesiones es variable, ya que mientras que los lipomas superficiales son de color amarillento a rosado pálido, las lesiones submucosas conservan el color de la mucosa normal que las cubre. La mayoría de los lipomas intraorales se localizan en la mucosa bucal y en el fondo del surco vestibular. Con menos frecuencia se pueden presentar en la lengua, el piso de boca y los labios (fig. 18-15). Algunos casos localizados en la mucosa bucal pueden representar herniaciones de la bolsa adiposa de Bichat, como fenómeno secundario a traumatismo o por extracción de terceros molares, más que una verdadera lesión neoplásica.

Desde el punto de vista microscópico, el lipoma está

formado por lóbulos de tejido adiposo maduro, separados por septos diferenciados de tejido fibroconectivo laxo bien vascularizado (fig. 18-16). Las células tumorales suelen ser similares a las del tejido adiposo vecino. El tumor en general es bien circunscrito y a menudo presenta una delgada cápsula de tejido fibroso. En raras ocasiones se puede presentar metaplasia ósea (osteolipoma) o cartilaginosa (condrolipoma), sin que ello modifique el carácter benigno de la lesión. Otras variantes que pueden ocurrir incluyen aquellas con una cantidad mayor de tejido fibroso maduro (fibrolipoma), mixoide (mixolipoma), proliferación vascular (angiolipoma) o la presencia de células gigantes hipercromáticas y fusocelulares (lipoma pleomórfico), el cual en ocasiones puede ser difícil de diferenciar de un liposarcoma pleomórfico, excepto por las características típicas de malignidad de este último (mitosis, necrosis e hipercelularidad).

El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica simple, después de lo cual no se espera recurrencia. Las lesiones profundas que infiltran el músculo son más difíciles de eliminar, por lo que el riesgo de recurrencia es mayor.

## LEIOMIOMA

Los leiomiomas son neoplasias benignas compuestas por haces de músculo liso maduro. Se localizan con

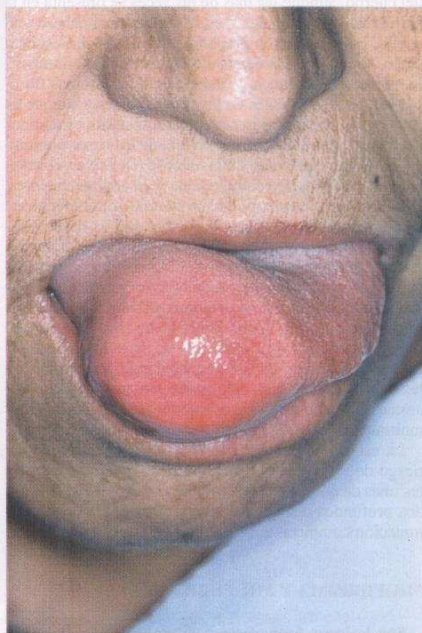


Fig. 18-15. Lipoma de gran tamaño en el tercio anterior de la lengua.

Fig. 18-16. del músculo

mayor  
testina  
bucal:  
en el m

Los  
edad, a  
adultos  
predile  
sos de  
asintor  
rosos. I  
la muc  
natural  
labios,  
surco  
sentaci  
zona ra

Mic  
do con  
(angiol  
las mu  
núcleos  
cuentes  
tadas, i  
zados y  
diduras



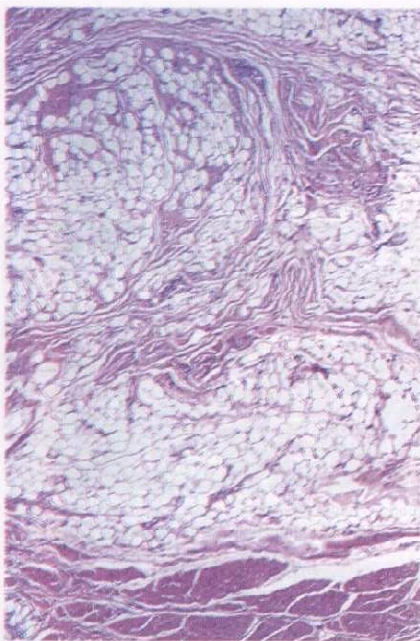


Fig. 18-16. Lipoma. Lóbulos de tejido adiposo maduro en el espesor del músculo estriado de la lengua.

mayor frecuencia en el útero, la piel y el tracto gastrointestinal. Esta neoplasia es poco frecuente en los tejidos bucales, en donde en la mayoría de los casos se origina en el músculo liso de las paredes vasculares.

Los leiomiomas bucales se pueden presentar a cualquier edad, aunque la mayor parte de ellos se diagnostican en adultos entre la tercera y la sexta décadas de la vida, sin predilección por sexo. Aparecen como nódulos submucosos de consistencia firme, de crecimiento lento, a menudo asintomáticos, aunque en algunos casos pueden ser dolorosos. La lesión puede ser del mismo color que el resto de la mucosa o tener un tono azulado a violáceo debido a su naturaleza vascular. La mayoría se han detectado en los labios, la lengua, el paladar, los carrillos y el fondo de surco vestibular (fig. 18-17). En forma ocasional la presentación puede ser intraósea, en cuyo caso se observa una zona radiolúcida unilocular de bordes bien definidos.

Microscópicamente se reconocen tres subtipos de acuerdo con el patrón histológico predominante: sólido, vascular (angioleiomioma) y epitelioide. En todos los casos las células musculares son maduras y bien diferenciadas, con núcleos alargados y de bordes romos. Las mitosis son infrecuentes. Los leiomiomas sólidos son lesiones bien delimitadas, formadas por haces densos de músculo liso entrelazados y compactos, entre los que se aprecian pequeñas hendiduras vasculares. Los leiomiomas vasculares también son



Fig. 18-17. Leiomioma vascular del labio superior. Nódulo bien delimitado levemente violáceo.

lesiones bien circunscritas, formadas por numerosos canales vasculares irregulares que presentan paredes engrosadas por aumento en la cantidad de músculo liso, el cual a menudo forma haces compactos que separan los canales vasculares (fig. 18-18). El leiomioma epitelioide se caracteriza por presentar células de mayor tamaño, con aspecto más epitelioide que fusiforme. Debido a que existen otras lesiones fusocelulares que pueden confundirse con el leiomioma, como los tumores de vaina nerviosa y las proliferaciones fibroblásticas benignas y pseudosarcomatosas, las tinciones especiales resultan de suma utilidad para identificar el tejido muscular y la demostración por medio de inmunohistoquímica de proteínas musculares (actina de músculo liso) permite confirmar el diagnóstico.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, después de lo cual no se esperan recurrencias.

### RABDOMIOMA

Es una neoplasia benigna de músculo esquelético. Los rabdomiomas extracardíacos se dividen en el tipo adulto y el fetal, según su grado de diferenciación. Aunque son lesiones en extremo raras, alrededor del 90% se localizan en la región de la cabeza y el cuello.

Clínicamente, la mayoría de los rabdomiomas de tipo adulto se desarrollan en adultos por arriba de los 30 años, con predominio en varones. Se presentan como una masa tumoral en general asintomática y de crecimiento lento, la cual puede producir obstrucción del pasaje aerodigestivo o aparecer como una masa tumoral por lo habitual única y en algunos casos, múltiple. Los sitios afectados con más frecuencia son la faringe, la cavidad oral, la laringe y los tejidos blandos del cuello. Las localizaciones intrabucuales más frecuentes son el piso de boca, el paladar blando y la lengua (fig. 18-19).

El rabdomioma fetal ocurre con mayor frecuencia en niños, con una media de 4 años en el momento del diagnóstico, y predomina en varones. Las localizaciones más



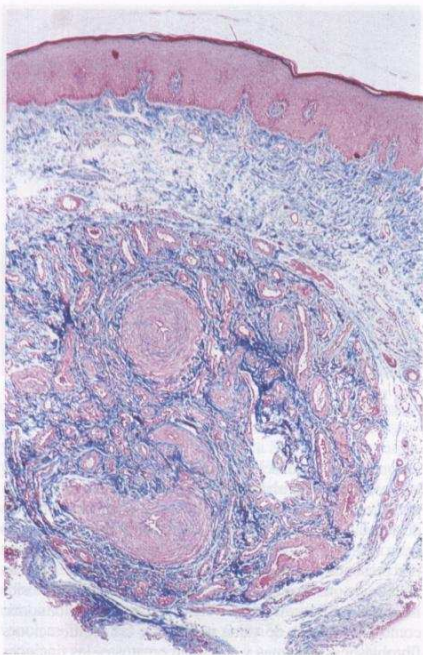


Fig. 18-18. Leiomioma vascular formado por haces de músculo liso que rodean los espacios vasculares (tinción de Masson).

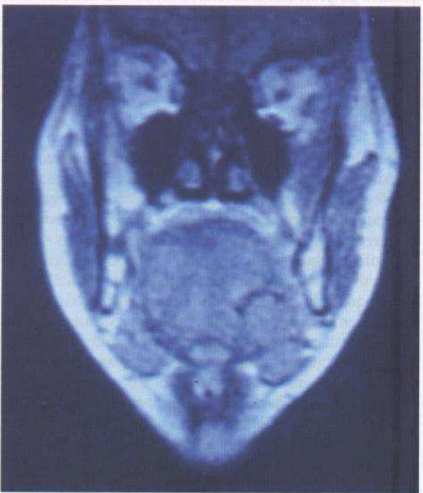
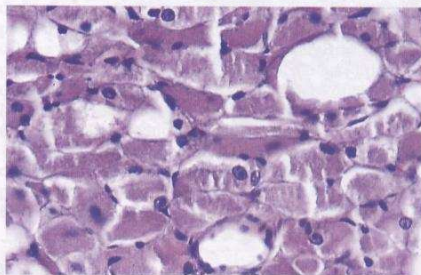


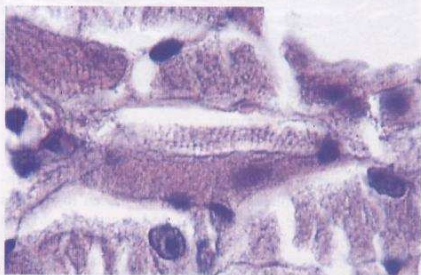
Fig. 18-19. Rabdomioma del adulto localizado en los tejidos blandos del piso de la boca y la lengua.

comunes son la región periauricular y los tejidos blandos de la cara.

Al microscopio se observa que los rabdomiomas de tipo adulto están compuestos por lóbulos de células grandes y poliédricas con amplio citoplasma eosinófilo finamente granular, similares a su contraparte normal, e incluso en algunas zonas se identifican células con estriaciones cruzadas típicas de músculo estriado (fig. 18-20).



A



B

Fig. 18-20. A. Rabdomioma. Tumor compuesto por células grandes y poligonales con amplio citoplasma eosinófilo. B. Rabdomioma. Nótese con mayor aumento la presencia de estriaciones cruzadas típicas de células musculares estriadas.

Por su parte, los rabdomiomas de tipo fetal presentan un aspecto inmaduro, con células fusiformes dispersas en una estroma mixoide. La ausencia de atipia y necrosis permite diferenciarlo del rabdomiomasarcoma. La diferenciación muscular es de fácil demostración con estudios inmunohistoquímicos, ya que ambos tipos de rabdomioma son positivos para MSA, desmina y mioglobina.

El tratamiento de elección en ambos casos consiste en la resección quirúrgica con márgenes libres de lesión. Se ha comunicado recurrencia en algunos casos, sobre todo en las lesiones de tipo adulto extirpadas en forma incompleta.

## CORIS

Un c  
contien  
dos en  
se han  
tejido g  
sa gástr  
tisulare  
tados se  
tilago, p  
Los  
blandos  
mayoría  
superfíc  
delante  
también  
mucosa  
Clínica  
pequeñ  
mucosa  
firme a  
ciones  
pueden  
cados e  
res, lo  
que tien  
El ex  
masa bi  
ros, loc  
maduro  
liferaci  
contien  
combin  
Los  
benigna  
ha sido  
se han

Fig. 18-2  
ño localiz



## CORISTOMAS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS

Un coristoma es una lesión de aspecto tumoral que contiene tejidos normales en su estructura, pero localizados en un sitio que no les corresponde. Dentro de la boca se han registrado casos de coristomas compuestos por tejido glandular salival, hueso, cartilago, tiroides, mucosa gástrica, glándulas sebáceas e incluso componentes tisulares del cerebro. De todos ellos, los mejor documentados son los que se deben a la formación de hueso y cartilago, por lo que se discuten a continuación.

Los coristomas óseos y cartilaginosos de los tejidos blandos de la región bucal son lesiones raras. La gran mayoría de los casos publicados han ocurrido en la superficie dorsal de la lengua, en la línea media por delante del agujero ciego y unos pocos se han descrito también en otras zonas de la lengua, así como en la mucosa del carrillo y en el paladar blando (fig. 18-21). Clínicamente se presentan como lesiones nodulares pequeñas, de entre 0,5 y 2 cm de diámetro, cubiertas por mucosa lisa sin alteración en el color, de consistencia firme a dura y base sésil o pediculada. Estas neoformaciones suelen ser asintomáticas, pero algunos pacientes pueden referir disfagia. La mayoría de los casos comunicados como coristomas óseos se han presentado en mujeres, lo cual contrasta con los coristomas cartilaginosos, que tienen predilección por el sexo masculino.

El examen histopatológico revela la presencia de una masa bien delimitada de hueso lamelar o cartilago maduros, localizada en el espesor del tejido fibroconectivo maduro (fig. 18-22). Aunque en su mayor parte son proliferaciones puramente óseas o cartilaginosas, algunos contienen cantidades variables de tejido adiposo o una combinación de hueso y cartilago.

Los coristomas óseos y cartilaginosos son lesiones benignas, por lo que la escisión quirúrgica conservadora ha sido el tratamiento de elección, después de lo cual no se han comunicado recurrencias.



Fig. 18-21. Coristoma cartilaginoso del dorso lingual. Nódulo pequeño localizado en la línea media por delante de las papilas calciformes.

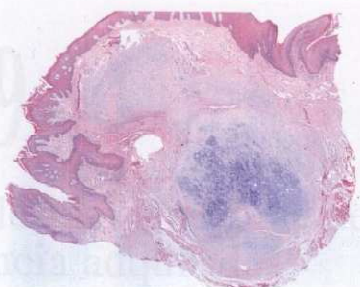


Fig. 18-22. Coristoma cartilaginoso. Masa bien delimitada de cartilago hielino en el espesor de la lámina propia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cotreavy MP, Lacy PD, Hughes J, Bouchier-Hayes D, Brennan P, O'Dwyer AJ, et al. Head and neck schwannomas—a 10 year review. *J Laryngol Otol* 2000;114:119-24.
- Damm DD, Neville BW. Oral leiomyomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;47:343-8.
- Foss RD, Ellis GL. Myofibromas and myofibromatosis of the oral region: a clinicopathologic analysis of 79 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:57-65.
- Fregnani ER, Pires FR, Falzoni R, Lopes MA, Vargas PA. Lipomas of the oral cavity: clinical findings, histological classification and proliferative activity of 46 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:49-53.
- Gray PB, Miller AS, Loftus MJ. Benign fibrous histiocytoma of the oral/perioral regions: report of a case and review of 17 additional cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:1239-42.
- Kapadia SB, Meis JM, Frisman DM, Ellis GL, Heffner DK. Fetal rhabdomyoma of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistotypic study of 24 cases. *Hum Pathol* 1993;24:754-65.
- Kapadia SB, Meis JM, Frisman DM, Ellis GL, Heffner DK, Hyams VJ. Adult rhabdomyoma of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistotypic study. *Hum Pathol* 1993;24:608-17.
- Mosqueda Taylor A, González Guevara M, De la Piedad Garza JM, Díaz Franco MA, Toscano García I, Cruz León A. Cartilaginous choristomas of the tongue: review of the literature and report of three cases. *J Oral Pathol Med* 1998;27:283-6.
- Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kapfer MI, Eldridge R. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med* 1990;113:39-52.
- Neville BW, Hann J, Narang R, Garen P. Oral neurofibrosarcoma associated with neurofibromatosis type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:456-61.
- Rubia BP, Bridge JA. Myofibroma/Myofibromatosis. En: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *Tumors of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2002. p. 59-61.
- Sist TC Jr, Greene GW. Traumatic neuroma of the oral cavity: report of thirty-one new cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;51:394-402.
- Stewart CM, Watson RE, Eversole LR, Fischelschweiger W, Leider AS. Oral granular cell tumors: a clinicopathologic and immunocytochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:427-35.
- Wright BA, Jackson D. Neural tumors of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:509-22.

## Manifestaciones orales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias son enfermedades causadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de uno o más componentes del sistema inmunitario. Se clasifican en primarias cuando derivan de las alteraciones intrínsecas del sistema inmunitario y en secundarias cuando se deben a tratamientos inmunosupresores, infecciones u otras enfermedades capaces de modificar de manera negativa la respuesta inmunitaria.

En la práctica de la clínica estomatológica, las manifestaciones de las inmunodeficiencias primarias son excepcionales. En los últimos años se produjo un crecimiento significativo de los casos de lesiones orales en inmunodeficiencias secundarias por tratamientos inmunodepresores en pacientes trasplantados, con enfermedades de autoinmunidad y en portadores de determinados cánceres. Pero la irrupción del SIDA ha sido sin ninguna duda la causa de la mayor cantidad de lesiones orales por inmunodepresión.

En los primeros trabajos que alertaban sobre la existencia de esta nueva enfermedad, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cuyos rasgos fundamentales eran la neumonía por *Pneumocystis carinii* y el sarcoma de Kaposi, ya se describían afecciones bucales como la candidiasis oral y el herpes simple. Con el correr del tiempo y cuando se comenzaron a clasificar las enfermedades asociadas con el SIDA se pudo destacar la importancia de las manifestaciones orales por su gran frecuencia y aparición en distintos estadios de la enfermedad, algunas de ellas predictoras de la agravación de ésta con vinculación muy estrecha con el número de linfocitos CD4 y con la carga viral. Algunas afecciones son propias de la cavidad oral y otras pueden presentar en la boca los primeros signos o los elementos más claros para esclarecer el diagnóstico. Todas en mayor o menor grado generan alteraciones funcionales que complican la masticación, la fonación y la deglución y suelen producir dolor, halitosis y diversas situaciones de incomodidad que requieren su atención.

Sin dudas, la disminución de la inmunidad mediada por células es el rasgo fundamental para la aparición de las complicaciones orales, a tal punto que podemos clasificarlas de acuerdo con el número de CD4 como se muestra en el cuadro 19-1. Pero en la infección por HIV existen otras

circunstancias muy importantes para el favorecimiento de patologías orales que sumadas a las ya mencionadas determinan las prevalencias de éstas (cuadro 19-2).

**Cuadro 19-1. Manifestaciones orales de acuerdo con el número de CD4**

Nivel de CD4	Complicación
Más de 500/mm <sup>3</sup>	Adenopatías cervicales como parte del cuadro de linfadenopatía generalizada persistente Candidiasis oral (a veces)
Entre 200 y 500/cm <sup>3</sup>	Candidiasis oral Herpes zoster trigeminal Sarcoma de Kaposi Linfoma no Hodgkin de células B Leucoplasia vellosa oral Púrpura trombocitopénica idiopática Angiomatosis bacilar Patología gingival: BEG, GUN, PUN
Entre 50 y 200/mm <sup>3</sup>	Herpes simple recidivante Herpes zoster polimorfo Tuberculosis miliar Criptococosis Histoplasmosis
Menos de 50/mm <sup>3</sup>	<i>Mycobacterium avium</i> intracelular Ulceraciones orales por CMV

**Cuadro 19-2. Estados observados en pacientes HIV+ que condicionan prevalencia de lesiones orales con independencia del número de CD4 (situaciones originadas por la enfermedad, por su tratamiento o por hábitos y costumbres de los distintos grupos de riesgo)**

- Xerostomía
- Toma de medicamentos
- Higiene y cuidado bucal deficientes
- Sexo oral
- Hábito de fumar
- Adicción a drogas



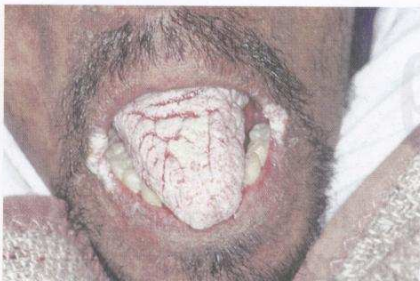


Fig. 19-1. Candidiasis pseudomembranosa. Dorso lingual y comisuras cubiertas por pseudomanchas blancas desprendibles al raspado.



Fig. 19-2. Candidiasis pseudomembranosa en el paladar.

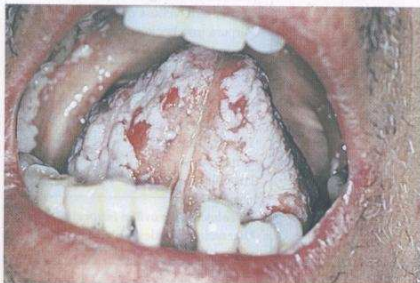


Fig. 19-3. Candidiasis pseudomembranosa en la cara ventral de la lengua. Sitio de observación infrecuente fuera del SIDA.

Las manifestaciones orales de la infección por HIV se pueden clasificar en:

- Infecciosas
- Tumorales
- Neurológicas
- Otras alteraciones no específicas

Las complicaciones infecciosas pueden dividirse en:

- Micóticas
- Virales
- Bacterianas
- Parasitarias

### Micóticas

Las alteraciones micóticas más prevalentes están representadas por la candidiasis y la histoplasmosis. Con menos frecuencia se pueden observar lesiones orales por criptococosis y paracoccidioidomicosis. Se han descrito algunas micosis en otras partes del mundo con gran prevalencia que aquí no observamos, como es el caso de la penicilosis en Tailandia.

### Candidiasis

Es la micosis más prevalente y la patología oral del SIDA más observada. Suele recidivar varias veces en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la infección por HIV. Puede verse en el síndrome agudo retroviral y, cuando los CD4 bajan a menos de 500 por mm<sup>3</sup>, es una de las primeras manifestaciones que se diagnostican. La disminución de la inmunidad celular es, obviamente, la causa más importante para su aparición. Pero en el paciente HIV+ se suman otras circunstancias para propiciarla, como son la toma prolongada de antibióticos, la xerostomía, la presencia de lesiones erosivas o ulceradas, anemias, trastornos endocrinos, el hábito de fumar, la higiene oral deficiente o el uso excesivo de antisépticos y el uso de prótesis dentales.

Puede adoptar cuatro formas clínicas de presentación: pseudomembranosa, eritematosa, queratitis angular e hiperplásica.

**Candidiasis pseudomembranosa:** se observa en la forma de pseudomanchas blancas que al desprenderse por raspado dejan una superficie eritematosa, a veces sangrante. Puede aparecer en cualquier sector de la mucosa oral, aunque el dorso de la lengua y el paladar son los sitios más frecuentes. Cuando es muy aguda, las manchas son más cremosas y fáciles de desprender; en cambio, al tornarse crónicas suelen adherirse con más firmeza y la maniobra de su eliminación es dificultosa, pero siempre posible. Producen la sensación de boca pastosa y alteran el sentido del gusto. Cuando invaden el paladar blando pueden progresar a candidiasis esofágica. Su diagnóstico en la mayoría de los casos es clínico. Las preparaciones con hidróxido de potasio, el cultivo y la biopsia pueden confirmar el diagnóstico, aunque la prueba terapéutica es lo más utilizado por la contundente apariencia clínica (figs. 19-1 a 19-6).

Como ya se mencionó, su presentación indica una evolución hacia etapas más avanzadas de la infección por HIV.

**Candidiasis eritematosa:** se presenta con manchas rojas, únicas o múltiples, a veces cubriendo grandes extensiones de la mucosa oral. Se prefiere la denominación eritematosa a la de erosiva o atrófica porque muchas veces es sólo una congestión. El dorso lingual y el paladar son los sectores afectados con más frecuencia, pero puede verse en cualquier sitio de la mucosa oral. Suele

produc  
con la  
calient  
hongo  
hidróx  
esta fo  
cans co  
son má  
Junt  
plasia  
herpes  
predict  
cente.

Que.  
grietas  
más fre  
de la d  
esta for  
suelen  
fisuras.  
o marr  
riana q  
(fig. 19

Can  
autores  
ciones  
leciencia  
posició  
mas de

La fo  
vacione  
rosada  
tas en  
general  
los bor

La le  
la que  
querati  
veces v  
clínica  
comisu

En la  
a las pa  
una lesi  
medida  
sensaci  
esta les  
quecina  
cas. Cie  
les un t

La h  
papilon  
de num  
matosas  
y que n  
etiologi  
crónico  
mucoso

El tra  
por vía  
400 mg

producir sensación de ardor o quemazón, que se agrava con la ingestión de comidas saladas, ácidas, picantes o calientes. Normalmente, el diagnóstico es clínico, pero el hongo puede ponerse en evidencia con preparaciones de hidróxido de potasio, mediante cultivo o por biopsia. En esta forma suelen hallarse especies de *Candida* no *albicans* como *C. glabrata*, por ejemplo, que habitualmente son más resistentes a los azoles (figs. 19-7 a 19-9).

Junto con la candidiasis pseudomembranosa, la leucoplasia vellosa oral y las manifestaciones trigeminales del herpes zoster constituyen la tetralogía de lesiones orales predictoras del avance de la inmunodeficiencia subyacente.

**Queilitis comisural:** se presenta con manchas rojas, grietas, fisuras o pseudomanchas blancas en una o, con más frecuencia, en ambas comisuras labiales. La pérdida de la dimensión vertical es un gran condicionante para esta forma clínica. La apertura bucal amplia o el bostezo suelen causar molestias y ocasionar dolor al abrirse las fisuras. Cuando se asocian pequeñas costras amarillentas o marrones, es muy probable una sobreinfección bacteriana que habrá que tener en cuenta a la hora de medicar (fig. 19-10).

**Candidiasis hiperplásica:** si bien la mayoría de los autores han eliminado esta forma clínica de las clasificaciones de lesiones orales del SIDA por no ser más prevalente en esta enfermedad que en la población general, posición con la que coincidimos, describiremos sus formas de presentación.

La **forma hiperplásica clásica** se caracteriza por elevaciones circunscritas, de superficie rugosa, blanca o rosada pero con imágenes puntiformes blanco amarillentas en el interior del tejido hiperplásico, ubicadas en general en las comisuras labiales, el paladar y el dorso y los bordes de la lengua (figs. 19-11 y 19-12).

La **leucoplasia candidiásica** es otra de sus formas, en la que el tejido infectado por el hongo es inducido a la queratinización, lo cual origina placas blancas, ásperas, a veces verrugosas. Los sitios más frecuentes de esta forma clínica son el dorso y los bordes linguales y la zona retrocomisural del carrillo.

En la **lengua pilosa**, *Candida* estimula a la hiperplasia a las papilas filiformes del dorso lingual, lo cual genera una lesión que se caracteriza por un grupo de papilas desmedidamente largas, como pelos, que pueden producir una sensación nauseosa cuando rozan el velo del paladar. En esta lesión es común el depósito de pseudomanchas blancas que se entremezclan con las papilas hiperplásicas. Ciertos hábitos, como el mate o el tabaco, pueden darles un tono verdoso o amarronado, respectivamente.

La **hiperplasia papilar palatina**, también llamada papilomatosis palatina, se caracteriza por la presentación de numerosas proyecciones papilomatoides, rojas y edematosas, ubicadas en el paladar duro, muy unidas entre sí y que no superan los 2 mm de diámetro cada una. A la etiología candidiásica se le suma el efecto traumático crónico, en especial el producido por prótesis de acrílico mucosoportadas.

El tratamiento de la candidiasis oral puede realizarse por vía general o local. En el primero, ketoconazol 200-400 mg diarios durante una o dos semanas o fluconazol



Fig. 19-4. Candidiasis pseudomembranosa en el piso de la boca.



Fig. 19-5. Candidiasis pseudomembranosa en el carrillo.



Fig. 19-6. Candidiasis pseudomembranosa en la encía.

200 mg el primer día y luego 100 mg diarios por una o dos semanas. Este último es el de elección porque presenta menos efectos colaterales, aunque ya se han observado casos de resistencia. Para el tratamiento local pueden utilizarse la nistatina en solución oral dos goteros cuatro veces por día, el gel de miconazol: 1/2 medida, puro, cuatro veces al día, durante cinco minutos por vez y luego se traga; solución oral de itraconazol, buches con 100 o 200 mg, cada 12 horas y luego se tragan. Este últi-





Fig. 19-7. Candidiasis eritematosa en el dorso de la lengua.



Fig. 19-10. Candidiasis comisural.

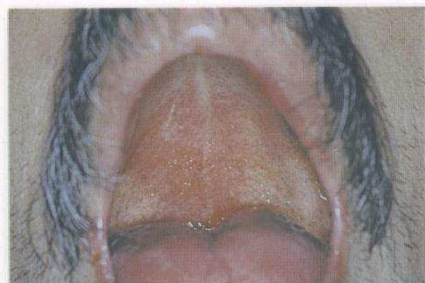


Fig. 19-8. Candidiasis eritematosa en el paladar.



Fig. 19-11. Candidiasis hiperplásica. Lesión comisural.



Fig. 19-9. Candidiasis eritematosa en la mucosa del labio y en la encía.

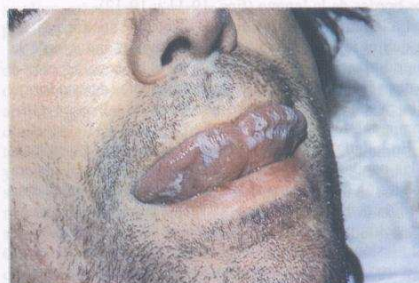


Fig. 19-12. Candidiasis hiperplásica. Lesión en el borde de la lengua.

mo medicamento es útil para los casos de resistencia al fluconazol, en inmunodeprimidos y en pacientes HIV positivos. En nuestro país es de muy alto costo. En los casos de candidiasis que se manifiestan debajo de las placas protésicas es útil cualquier crema o pomada de azoles de uso dermatológico, con las prótesis como protección para el barrido por la saliva o la masticación de alimentos.

### Histoplasmosis

Esta micosis profunda producida por *Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum*, es endémica en la cuenca del Río de la Plata, por encontrar allí condiciones de temperatura y humedad necesarias para su desarrollo, en especial vinculada a suelos ácidos por la presencia de excre-

mento  
por el  
de esp  
cuenc  
una re  
nidos  
mente  
disem  
manif  
lesión  
en el  
ciales  
mient  
un ca  
giecta  
sufre  
a lesi  
micos  
gingi  
ves. E  
e hipe  
ticas  
La  
establ  
de 40

Fig. 19-13. Mucosa



Fig. 19-13. Histoplasmosis. Úlceras palatinas.



Fig. 19-15. Histoplasmosis. Úlceras en la lengua.

mentos de aves. Como la mayor prevalencia de infectados por el HIV-1 se halla en ciudades ubicadas en esta área, era de esperar que esta micosis se observara con relativa frecuencia en estos pacientes. En general se manifiesta como una reactivación de focos pulmonares preexistentes, contenidos por la inmunidad celular, que al disminuir drásticamente posibilita la instauración de histoplasmosis aguda diseminada. En nuestro medio se caracteriza por frecuentes manifestaciones cutaneomucosas. En la cavidad oral, la lesión característica es la úlcera, única o múltiple, ubicada en el paladar, las encías y la lengua como sitios preferenciales. Presenta bordes netos pero irregulares, de crecimiento rápido, con sectores blanquecinos necrobióticos y un característico puntillado rojizo, correspondiente a telangiectasias que suelen producir un sangrado en napa cuando sufren un traumatismo. Son dolorosas y pueden acompañar a lesiones cutáneas o ser las primeras manifestaciones de la micosis. Hemos observado presentaciones exclusivamente gingivales, que semejaban gingivitis ulceronecrosantes graves. En pocos casos la hemos visto con lesiones nodulares e hiperplásicas que luego se ulceran para dar las características lesiones mencionadas (figs. 19-13 a 19-17).

La biopsia o la escarificación de las lesiones permiten establecer el diagnóstico de certeza. El itraconazol en dosis de 400 mg diarios es el tratamiento de elección. Este fármaco

demora 10 a 15 días en manifestar sus efectos terapéuticos, no atraviesa en forma satisfactoria la barrera hematoencefálica, se administra por vía oral y se inactiva con el uso simultáneo de rifampicina. Por esta circunstancia, en los casos muy graves, cuando está afectado el SNC, si existen trastornos gastrointestinales o si el paciente se encuentra tomando rifampicina, se comienza con anfotericina B.

#### Criptococosis

Es la micosis profunda más prevaleciente en pacientes HIV+ en nuestro país. Su frecuencia de aparición rondaría el 15%. Esto lleva a suponer que la infección asintomática por *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* es mucho más frecuente de lo que se creía. Es una infección sistémica, aguda o subaguda, de pronóstico grave, con frecuente compromiso meningoencefálico. Las lesiones orales por este hongo son raras y cuando aparecen se caracterizan por úlceras. Se han observado en el paladar, la lengua y la comisura labial. También se han visto lesiones papuloerosivas en la piel de los labios. Son clínicamente muy semejantes a las que se observan en la histoplasmosis, por lo que son fundamentales la escarificación o la biopsia para arribar al diagnóstico de certeza. Cuando se ubican en el paladar pueden producir su perforación. La anfotericina B y la 5-fluorocitocina con el posterior agregado de fluconazol constituyen el tratamiento habitual (figs. 19-18 y 19-19).

#### Paracoccidioidomicosis

Esta micosis sistémica endémica producida por *Paracoccidioides brasiliensis* es de excepcional manifestación en el paciente HIV+. En Brasil, donde es endémica, sobre los primeros 28.000 casos de SIDA se describieron 26 paracoccidioidomicosis. Esto representa una incidencia del 0,09%. Las causas de este hecho aún no se han aclarado debidamente. Se argumenta que los casos de SIDA son de mayor ocurrencia en las grandes ciudades y esta micosis es endémica en las áreas rurales y que el consumo de cotrimoxazol por estos pacientes para el tratamiento y la profilaxis de neumocistosis, al ser un medicamento muy activo sobre *Paracoccidioides*, dismi-

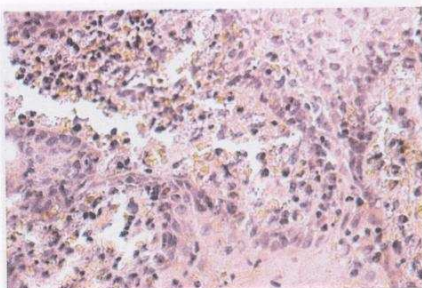


Fig. 19-14. Histoplasmosis. Úlcera extensa que involucra la encía y la mucosa del labio inferior.

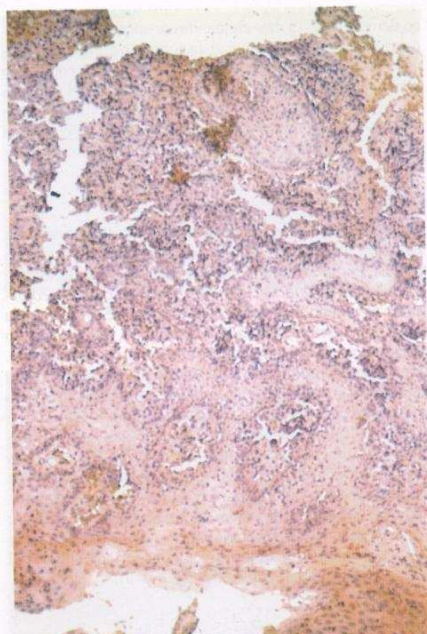




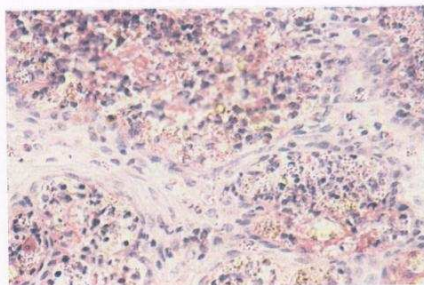
A



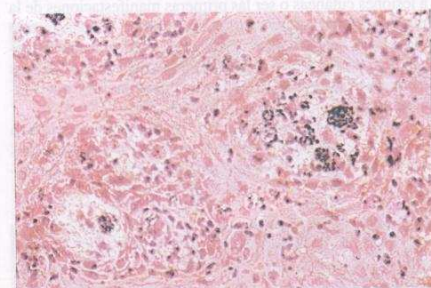
C



B



D



E

**Fig. 19-16. A.** Histoplasmosis. Lesión gingival. **B.** Histoplasmosis en un paciente con SIDA. HE.  $\times 100$ . Hiperplasia epitelial de cubierta de tipo pseudoepiteliomatosa, con importantes infiltrados inflamatorios linfomononucleares en la profundidad; llama la atención la presencia de formaciones pequeñas finamente granulares dispersas. **C.** HE.  $\times 400$ . Aproximación de los pequeños cuerpos de 4-6  $\mu\text{m}$  de diámetro intersticiales o situadas en el citoplasma de los macrófagos y células gigantes multinucleadas. **D.** PAS  $\times 400$ : Estos pequeños cuerpos son PAS+. **E.** Grocott-Gomori  $\times 400$ : También se tiñen de negro con esta técnica, comportándose como lo hacen los hongos. Son formaciones redondeadas, de 4 a 6  $\mu\text{m}$ , de distribución intersticial o intracelular. En las inmunodeficiencias llama la atención la gran cantidad de hongos no habitual en otras circunstancias.

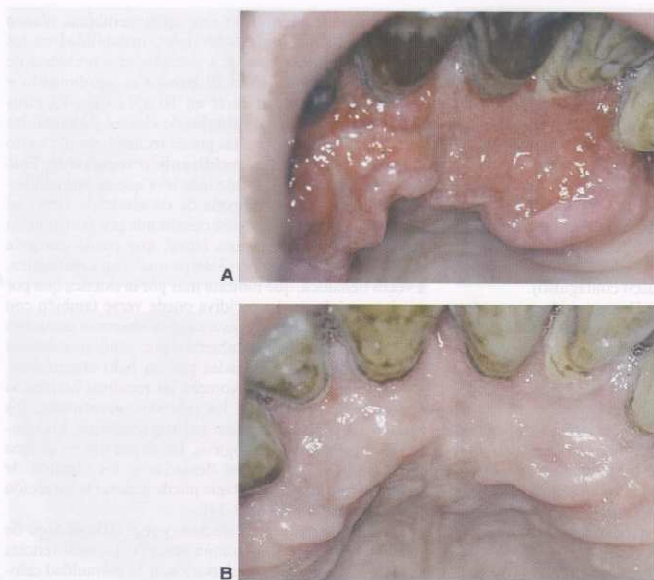


Fig. 19-17. A y B. Histoplasmosis. Lesión gingival. Se observa la evolución frente al tratamiento con itraconazol.

nuiría su prevalencia. Se cree que situaciones inmunológicas, aún desconocidas, explicarían de manera más convincente esta situación. Cuando por excepción aparece en los tejidos orales, lo hace a través de sus clásicas lesiones ulceradas, finamente vegetantes, de base dura, con un nutrido punteado rojo. El paladar, los labios, los carrillos y las encías son los sectores más afectados. Suelen dejar cicatrices fibrosas, que pueden ocasionar microstomía cuando la ubicación de las lesiones activas

fue en las comisuras labiales. La anfotericina B, el itraconazol, el ketoconazol y el cotrimoxazol son las medicaciones utilizadas para su control.

En la literatura figuran descripciones de otras micosis que toman tejidos orales, como mucormicosis por géneros de hongos como *Rhizopus*, *Aspidia*, *Mortierella* y *Mucor*; también por *Geotrichum candidum*, pero son excepcionales. *Penicillium marneffe* se observó en Tailandia con gran prevalencia en el SIDA y aparición frecuente de lesiones



Fig. 19-18. Criptococosis. Ulceración en la piel del labio.



Fig. 19-19. Criptococosis. Úlcera palatina.



orales. Lo característico de este hongo es la producción de numerosas lesiones moluscosoides en la piel de la cara, que pueden formar placas, erosionarse y ulcerarse. En la boca son habituales las lesiones nodulares en el paladar blando y duro. Es una micosis semejante a la histoplasmosis. Su tratamiento es a base de anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y 5-fluorocitocina.

### Virales

Las virosis con mayor repercusión bucal son las representadas por miembros de la familia Herpesviridae. Pueden verse también lesiones por el papilomavirus humano y por poxvirus (molusco contagioso).

Ocho miembros de la familia Herpesviridae son patógenos para el ser humano y el virus herpes simiano B en condiciones especiales también puede producir enfermedad.

Estos agentes infecciosos son:

- I. **Herpes simple (HS) 1.** Afecta la mucosa oral.
- II. **Herpes simple (HS) 2.** Afecta la mucosa genital.
- III. **Herpes varicela-zoster.** Produce varicela en los niños y herpes zoster en los adultos.
- IV. **Herpes de Epstein-Barr.** Produce mononucleosis, leucoplasia vellosa y cánceres.
- V. **Citomegalovirus.** Causa mononucleosis, hepatitis, retinitis, neumonitis, encefalitis.
- VI. **Herpesvirus humano 6.** Produce roséola infantil, fiebre y otitis media, encefalitis.
- VII. **Herpesvirus humano 7.** Causa roséola infantil.
- VIII. **Herpesvirus humano 8.** Causa sarcoma de Kaposi y probablemente otros cánceres.
- Herpesvirus simiano B.** Encefalitis. Lesiones mucocutáneas.

Presentan la característica de producir primoinfecciones clínicas o subclínicas, quedar latentes en sitios especiales aún no debidamente aclarados en todos los tipos de virus y de generar recurrencias en condiciones propicias.

En su patogenia se caracterizan por causar lesiones citopáticas, promover reacciones inmunopatológicas y algunos miembros de la familia por generar cánceres.

En el paciente HIV+ suelen producir en la mayoría de ellos lesiones orales que pasaremos a considerar.

#### Herpes simple 1

En pacientes inmunocompetentes, este virus suele producir su primoinfección en niños de 2 a 6 años, aunque puede exceder esa edad y aparecer en adolescentes o en adultos jóvenes. En la mayoría de los casos, esta primoinfección es subclínica. Cuando provoca manifestaciones constituye el cuadro conocido como **gingivoestomatitis herpética primaria aguda**, que se caracteriza por inflamación de las encías y la mucosa oral con el asentamiento de vesículas distribuidas en ramilletes. Éstas son de duración efímera en el interior de la boca, por lo que el diagnóstico debe realizarse durante la evolución sobre las lesiones elementales secundarias a esas vesículas, que son las erosiones, observadas como pérdidas de sustancia con bordes netos pero irregulares, en

sacabocados, cubiertos por una pseudomembrana blanco amarillenta. Producen mucho dolor, irritabilidad en los niños, decaimiento general, a veces fiebre y presencia de adenopatías submaxilares. El cuadro es autolimitado y sin medicación suelen curar en 10 a 14 días. El virus queda acantonado en el ganglio de Gasser y cuando las circunstancias son propicias puede recurrir con el cuadro conocido como **herpes recidivante o recurrente**. Éste suele manifestarse en forma más leve que la primoinfección clínica, no se acompaña de decaimiento, fiebre ni adenopatías y con una lesión constituida por vesículas en ramillete en la semimucosa labial, que puede tomar la piel del labio y al romperse dejan una costra melisérica, a veces hemática, que molesta más por la estética que por su sintomatología. La recidiva puede verse también con lesiones intrabuccales. En este caso se observan erosiones de bordes irregulares, cubiertas por pseudomembranas blanco amarillentas rodeadas por un halo eritematoso. Las circunstancias que favorecen las recidivas herpéticas son la exposición al sol, los períodos menstruales, los estados febriles, los cuadros gastrointestinales, los traumas quirúrgicos odontológicos, las anestias en el área trigeminal, las erupciones dentarias y los cuadros de inmunodepresión como el que puede generar la infección por HIV (figs. 19-20 a 19-24).

En el grupo etario más afectado por el HIV, es decir de los 20 a los 45 años, es común observar las recurrencias del HS-1 a causa de la disminución de la inmunidad celular. En los niños afectados por el HIV se puede producir



A



B

Fig. 19-20 A y B. Herpes simple. Lesiones labiales.

A

B

Fig. 1  
dejan

prim  
con  
en i  
gen  
oral  
con  
E  
se p  
más  
pac



Fig. 19-21 A. y B. Herpes simple. Lesiones comisurales que al curar dejan una mancha transitoria acrómica vitilgoide.



Fig. 19-23. A y B. Herpes simple. Paciente con lesiones palatinas y linguales.



Fig. 19-22. Herpes simple. Lesión comisural impetiginizada.



Fig. 19-24. Herpes simple. Paciente con lesiones erosivas en el carrillo y las amígdalas.

primoinfección herpética en estado de inmunodepresión, con afección más grave que las clásicas primoinfecciones en inmunocompetentes. En estos casos, el cuadro puede generar lesiones que exceden los límites de la cavidad oral e incluso diseminarse y también producir encefalitis, complicaciones que agravan el pronóstico.

En los adultos, como ya se dijo, con mucha frecuencia se producen recidivas que tienen la característica de ser más extensas, duraderas, recurrentes y molestas que en el paciente inmunocompetente. Pueden tomar cualquier sec-

tor de la cavidad oral. En la semimucosa y en la piel de labios suelen producir ulceraciones, a veces muy extensas, que se cubren de costras hemáticas que en ocasiones se impetiginizan. En la boca son frecuentes las ulceraciones en la lengua, los carrillos, el piso de la boca, la mucosa de los labios y en el paladar blando, que por el dolor intenso que producen generan una gran quietud bucal (no comer, tragar, hablar ni higienizarse), agregadas al cuadro de candidiasis pseudomembranosa.

El tratamiento se realiza con aciclovir. Para los inmu-



nocompetentes, la dosis es de 1.200-1.600 mg diarios. En los niños, la mitad de esta dosis. En inmunosuprimidos por HIV es de 2.400 a 4.000 mg diarios. En casos muy recidivantes, una vez controlado el cuadro agudo, se continúa con 800 mg diarios por el tiempo que el manejo del caso lo aconseje. Como alternativas pueden administrarse valaciclovir, famciclovir y foscarnet.

### *Herpes simple 2*

Este virus puede afectar la mucosa oral a pesar de ser originario y de más frecuente aparición en la zona genital. El cuadro que produce es similar al del HS-1.

### *Herpes varicela-zoster*

La primoinfección por este virus es la varicela y la recidiva como consecuencia de su reactivación a partir de su latencia en los ganglios raquídeos es el herpes zoster o zona. La aparición facial constituye la reactivación del virus a partir del ganglio de Gasser y de la afección del área facial inervada por el trigémino en una o más de sus tres ramas terminales: oftálmica, la más frecuente, maxilar superior y maxilar inferior.

El cuadro suele comenzar con dolor unilateral en el dermatoma correspondiente a una de las ramas termina-

les. Luego se produce un enrojecimiento del área, para dar lugar a la instauración de vesículas. Éstas se van rompiendo y cubriendo de costras serohemáticas. La cicatrización deja manchas melánicas, a veces no cromáticas y atróficas, en la zona. Suele instalarse una neuralgia posherpética muy dolorosa y perturbadora que puede durar meses. En el paciente HIV+ es común que las lesiones aparezcan a edades más tempranas que en el inmunocompetente. En éste, cuando el zoster aparece en la adolescencia o en la adultez temprana, se debe a que la varicela sucedió en la etapa intrauterina o en el momento de nacer. También son más frecuentes en el HIV+ la afección de más de un dermatoma y la recurrencia del cuadro varias veces. Cuando la rama involucrada es el maxilar superior, en la boca pueden observarse lesiones erosivas en la mitad del paladar correspondiente. Si la afectada es la rama maxilar inferior, pueden aparecer erosiones en media lengua. Estas lesiones intraorales se acompañan de dolor y sobreinfección por *Cándida* (figs. 19-25 a 19-28).

El tratamiento se basa en la administración de aciclovir en dosis de 4.000 mg diarios. Cuanto más temprano se comience con este fármaco, menos perturbadora será la neuralgia posherpética. Pueden utilizarse también el valaciclovir y el famciclovir.

### *Virus de Epstein-Barr*

La primoinfección por el virus de Epstein-Barr (EBV) puede ser asintomática o presentar un cuadro de mononucleosis con anticuerpos heterófilos. Los cuadros de encefalitis o hepatitis son mucho menos frecuentes.

En el paciente HIV+ produce leucoplasia oral vellosa, que se caracteriza por un blanqueamiento lineal en los bordes de la lengua, perpendicular a su eje mayor. Es una hiperplasia epitelial benigna inducida por el EBV. Se ha observado también en el dorso lingual, el piso de la boca, los carrillos y la faringe, aunque muy rara vez. Es una lesión indolora y de muy buen pronóstico. El término leucoplasia no debe inducirnos a pensar que se trata de una afección precancerosa como la leucoplasia clásica. No obstante, es una de las afecciones orales predictoras de agravamiento de la enfermedad de base. Se descubrió en pacientes HIV+ y se creyó que era patrimonio de esta afección. Sin embargo, con posterioridad se halló en pacientes seronegativos, terapéuticamente inmunodeprimidos por trasplantes de médula, riñón, corazón e hígado. También se observó en pacientes sometidos a terapéutica oncológica, en el síndrome de linfocitopenia T idiopática y aun en inmunocompetentes (figs. 19-29 a 19-31).

El cuadro histológico es el de una hiperplasia epitelial con acantosis, coilocitosis y paraqueratosis con proyecciones de queratina en forma de pelos, de ahí su nombre. Las células de Langerhans se hallan en muy baja proporción o ausentes y el infiltrado inflamatorio en el corion subyacente es escaso o nulo. No se observan atipias, displasias graves o carcinomas en asociación con las leucoplasias vellosas. Es necesario demostrar la presencia del virus de Epstein-Barr para el diagnóstico definitivo de la lesión mediante técnicas de hibridación in situ, histometría o microscopía electrónica.



Fig. 19-25. Herpes zoster. Rama oftálmica, la más afectada de las ramas trigeminales.



Fig. 19-26. Herpes zoster. Afección de la rama mandibular.



Fig. 19-27. A y B. Herpes zoster. En estos dos casos vemos afección simultánea de más de un dermatoma. Oftálmica y maxilar superior.



Fig. 19-28. A y B. Herpes zoster. Paciente con afección de la rama mandibular y otros dermatomas.

El tratamiento con aciclovir lleva a su desaparición, pero suele recidivar al suspenderse la medicación. Por no producir molestias y tener buen pronóstico, en general no se trata.

#### Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es de gran prevalencia en el paciente HIV+, en el que produce los clásicos cuadros de

retinitis, encefalitis y trastornos gastrointestinales. Sin embargo, las lesiones orales por este virus son poco frecuentes y cuando aparecen suelen suceder a los cuadros oculares, encefálicos y esofágicos. Se manifiesta con un número muy bajo de CD4, en general menos de 50 por mm<sup>3</sup>. Presenta ulceraciones, a veces extensas, en el paladar, la lengua, las encías, los carrillos y la mucosa de los labios, muy dolorosas y con fondo sucio. Pueden con-



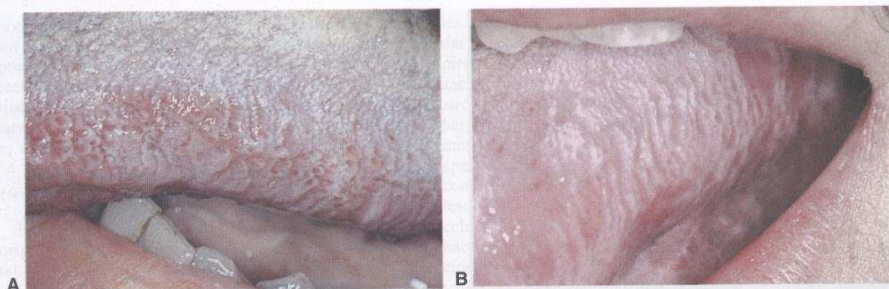


Fig. 19-29. A y B. Leucoplasia vellosa. Lesiones en el borde de la lengua.

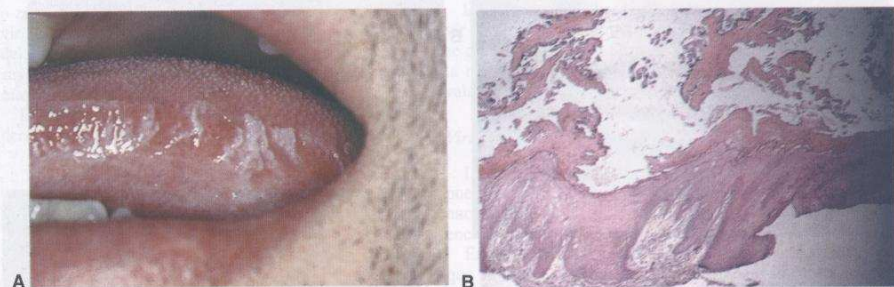


Fig. 19-30. A. Leucoplasia vellosa. Lesiones en el borde de la lengua. B. HE  $\times 40$ . Epitelio pavimentoso con hiperqueratosis que se proyecta hacia la superficie configurando estructuras filiformes. La queratina está rodeada de material basófilo granular, correspondiente a contaminación microbiana. C. HE  $\times 100$ . Una visión más próxima de las proyecciones filiformes constituidas esencialmente por paraqueratina. Epitelio subyacente con áreas de edema intracelular y acantosis, sin alteraciones en la polaridad celular y sin atipia epitelial. Corion laxo, sin infiltrados inflamatorios significativos.

Fig. 19-31  
ventral de

fundirse  
inspec  
medica

### Herpes

Hasta  
los herp  
que se  
tumoral

### Papilon

La i  
lesione  
como l  
y la hip  
Los  
tantes,  
de tran  
serotíp  
la cavi  
Las  
los serc  
es dec  
superfi  
su colc

La h  
caracte  
ubicada  
zona a  
lengua  
Algu  
dos ca  
Hospit  
una le  
aspect  
histoló  
diagnc  
estanc  
po. Lo  
son el



Fig. 19-31. Leucoplaquia vellosa. Lesión en el borde anterior y la cara ventral de la lengua.

fundirse con las del herpes simple y las ulceraciones inespecíficas. El ganciclovir y el foscarnet constituyen la medicación adecuada (fig. 19-32).

#### *Herpesvirus 6, 7 y 8*

Hasta el presente no se han descrito lesiones orales por los herpesvirus 6 y 7. El 8 produce el sarcoma de Kaposi, que se describe en el espacio dedicado a las lesiones tumorales.

#### *Papilomavirus humano*

La infección por HIV predispone a la aparición de lesiones orales por el papilomavirus humano (HPV), como los condilomas acuminados, las verrugas vulgares y la hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck.

Los **condilomas acuminados** son formaciones vegetantes, de superficie húmeda y rugosa, no queratinizada, de transmisión habitualmente sexual, provocados por los serotipos 6 y 11. Pueden asentarse en cualquier sitio de la cavidad oral.

Las **verrugas vulgares** son producidas en general por los serotipos 2, 4 y 7. Se presentan como verrugosidades, es decir, lesiones elevadas, pediculadas o sésiles, de superficie rugosa o digitiforme y queratinizadas, de allí su color blanco (figs. 19-33 a 19-36).

La **hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck** se caracteriza por múltiples lesiones epiteliales, sésiles, lisas, ubicadas sobre la semimucosa y la mucosa de los labios, la zona anterior de los carrillos y los bordes y la punta de la lengua. Son producidas por los serotipos 13 y 32.

Algunos serotipos de HPV se vinculan con determinados carcinomas de la cavidad oral. Recientemente, en el Hospital Muñiz, en una mujer HIV+ hemos eliminado una lesión ubicada en la mucosa del labio inferior con aspecto clínico de verruga por HPV, que en el examen histológico resultó una displasia grave con coilocitos y se diagnosticó como carcinoma in situ. En estos momentos estamos en la espera de identificación de HPV y serotipo. Los serotipos vinculados al desarrollo de cáncer oral son el 16, el 18 y el 33.



Fig. 19-32. A a C. Citomegalovirus. Se aprecian erosiones diversas, herpeiformes y cubiertas por pseudomembranas espesas.

Las lesiones por HPV se tratan con cirugía convencional, cauterización o láser. Hemos observado que algunos pacientes, después de la institución de terapéutica antirretroviral, han experimentado una llamativa involución. En contrario a esto, algunas publicaciones mencionan un incremento pronunciado en la era HAART de verrugas orales.

#### *Molusco contagioso*

Esta virosis se manifiesta con lesiones papilomatoides, como gotas de agua, a veces umbilicadas, ubicadas en la





Fig. 19-33. Papilomavirus humano. Lesiones verrugosas en la comisura y el carrillo.



Fig. 19-34. Papilomavirus humano. Lesión en el reborde y en el paladar.



Fig. 19-35. Papilomavirus. Lesión verrugosa en la mucosa del labio que histológicamente presentaba displasia severa.

piel de la cara próxima a los ojos y la boca. Hemos visto casos que tomaban toda la cara con lesiones enormes y queratinizadas en parte. Son excepcionales en el interior de la boca. Las hemos hallado en la semimucosa de los labios y un caso presentaba tres lesiones en úvula (figs. 19-37 y 19-38).

El tratamiento se realiza mediante raspado, láser, topicales con podofilina o ácido tricloroacético, criocirugía y también se ha utilizado con éxito cidofovir al 5% en crema.



Fig. 19-36. A y B. Papilomavirus. Lesiones con evidencias de autoinoculación. En beso.

## Bacterianas

### Banda eritematosa gingival

Llamada también eritema gingival lineal, se caracteriza por el enrojecimiento de la encía marginal de uno o varios dientes anteriores de ambas arcadas. Puede abarcar además los molares y presentar manchas en la encía adherente, como petequias o lineales. En algunos casos se asocia con sangrado, pero no es común que esto suceda. Es no dependiente de placa, a diferencia de la gingivitis marginal crónica del inmunocompetente. Aunque su etiología todavía no está definitivamente aclarada, *Candida albicans* podría desempeñar algún papel. Se observa una reacción importante de polimorfonucleares como rasgo notorio. La flora microbiana del surco gingival parecería no tener mayor importancia en su génesis y estar más vinculada a los hábitos de los distintos grupos de riesgo que a la prevalencia de la lesión. Hay quienes ya la incluyen como lesiones gingivales de origen micótico (fig. 19-39).

### Gingivitis ulceronecrosante

Afecta a las encías con destrucción de las papilas interdientarias y por lo general comienza por la necrosis crateriforme del vértice de las papilas. Si se deja evolucionar, toma varias piezas dentarias, ocasiona un fuerte y

mole  
gris  
Es  
pred  
nen  
mala  
mos  
Gue  
cute



Fig. 19-40. Gingivitis ulceronecrosante. Lesión mas extensa con destrucción de las papilas e inflamación gingival.



Fig. 19-41. Gingivitis ulceronecrosante. Pérdida de las papilas interdentarias de todo el sector como secuela de la afección.

al 10%, gluconato de clorhexidina al 0,12% o yodopovidona al 10%. Por vía sistémica se administran metronidazol, 500 mg cada 8 horas, durante 1 semana, o clindamicina, 300 mg cada 8 horas por igual tiempo.

#### Periodontitis ulceronecrosante

Es un cuadro que se caracteriza por un deterioro agresivo y progresivo de los tejidos gingivoperiodontales. Se manifiesta por una inflamación intensa de las encías, con formación de bolsas periodontales, dolor a veces muy intenso, que los pacientes definen como un dolor mandibular profundo, sangrado, pérdida de hueso con formación de sequestratos, movilidad, aflojamiento y a veces expulsión espontánea de piezas dentarias.

No se han encontrado microorganismos únicos responsables del cuadro. En general predomina una flora múltiple anaerobia o microaerófila que incide en su progresión (figs. 19-42 a 19-45).

Estudios epidemiológicos han establecido que los pacientes que padecían trastornos periodontales sufrieron agravación y una progresión más rápida de la afección después de su infección por HIV.

La terapéutica consiste en destarraje, raspado, extracción de piezas dentarias con extrema movilidad, elimina-



Fig. 19-42. Periodontitis ulceronecrosante.



Fig. 19-43. Periodontitis ulceronecrosante. Pérdida espontánea de pieza dentaria.

ción de sequestratos óseos y lavados con agua oxigenada, yodopovidona y clorhexidina. Deben administrarse metronidazol o clindamicina en las mismas dosis que para la gingivitis ulceronecrosante, pero a veces durante un tiempo más prolongado. Se trata el dolor y se presta atención a la alimentación. Debe cuidarse la calidad de ésta con el agregado de suplementos nutricionales y tener

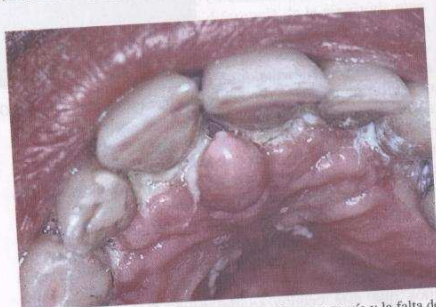


Fig. 19-44. Periodontitis ulceronecrosante. La xerostomía y la falta de higiene contribuyen al depósito en el surco gingival de sustancias irritantes que destruyen los tejidos periodontales.

Fig. 19-4  
te de 23 a

en cuer  
dificulta  
nen los  
nicas de  
teriana  
dos gin  
Otro  
sante y  
des dif  
afección  
mentan  
cativas  
la simil

#### Mycoba

En fo  
les por  
palatina  
de CD4  
agresiv  
produc  
la biop

Fig. 19-4  
perforaci





Fig. 19-45. Peridontitis ulceronecrosante. Estado bucal de un paciente de 23 años con SIDA.

en cuenta la forma de preparación de las comidas por la dificultad que durante la enfermedad y el tratamiento tienen los pacientes con la masticación. Se les enseñan técnicas de higiene oral estrictas para combatir la placa bacteriana y ejercer una fisioterapia adecuada sobre los tejidos gingivales que eviten la inflamación.

Otro punto de discusión es si la gingivitis ulceronecrosante y la periodontitis ulceronecrosante son dos entidades diferentes o momentos evolutivos de una misma afección. Los que sostienen un criterio unicista lo fundamentan en el hecho de que no existen diferencias significativas en el perfil microbiano de estas dos entidades y en la similitud del tratamiento.

#### *Mycobacterium avium intracellulare*

En forma excepcional pueden producirse lesiones orales por este complejo. Puede generar una tumefacción palatina que por ser ocasionado con recuento muy bajo de CD4, por lo general menos de 50, se presenta con gran agresividad, con ulceración que en poco tiempo puede producir la perforación del paladar. El frotis, el cultivo y la biopsia permiten arribar al diagnóstico (fig. 19-46).



Fig. 19-46. *Mycobacterium avium intracellulare*. Úlcera palatina con perforación y comunicación bucosinusual.

#### *Tuberculosis*

Si bien la tuberculosis (TBC) es muy prevalente en el paciente HIV+, no se presenta con frecuencia lesiones orales por esta bacteria. La úlcera tuberculosa puede verse en la lengua, el paladar y los labios como sitios más comunes. Se caracteriza por un fondo vegetante, bordes irregulares y sectores amarillentos conocidos tradicionalmente como gránulos de Trélat. Debe efectuarse la biopsia para su diagnóstico (figs. 19-47 a 19-49).



Fig. 19-47. Tuberculosis. Adenopatía cervical.



Fig. 19-48. Adenopatías ulceradas cervicales en un paciente con tuberculosis.



Fig. 19-49. Tuberculosis. Úlcera lingual.



Fig. 19-50. Estomatitis ulceronecrosante. El carrillo y el borde de la lengua están afectados, en este caso con punto de partida gingival.

Mucho más comunes son las adenopatías cervicales, múltiples, a veces voluminosas y ulceradas. La biopsia o la punción con aguja fina permite arribar al diagnóstico.

### Estomatitis necrosante

Como extensión de una gingivitis ulceronecrosante o a veces sin evidencia de ella, se han observado ulceraciones extensas en el paladar, los carrillos y la lengua, de bordes netos pero irregulares, crecimiento rápido, dolorosas, cubiertas por espesas pseudomembranas sucias, blanco amarillentas o grisáceas. Obedecen a la misma etiología que la gingivitis ulceronecrosante y su tratamiento es a base de metronidazol o clindamicina. Nos ha reportado buenos resultados el uso de cremas de corticoides con antibiótico y antimicótico sobre las lesiones (figs. 19-50 y 19-51).

### Actinomycosis

Esporádicamente se observa algún caso de actinomycosis cervicofacial. Esta patología, generada por una flora mixta en la que se destaca como principal agente *Actinomyces israelii*, se caracteriza por la presentación de micetomas, de los que el más típico en el área facial es el del ángulo mandibular. Se forma una tumefacción dura,

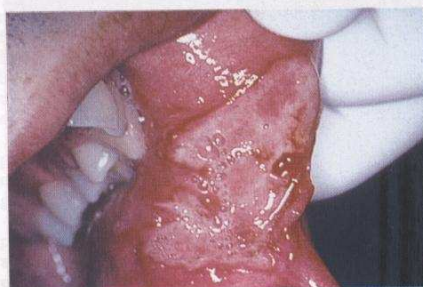


Fig. 19-51. Estomatitis ulceronecrosante. Lesión en el carrillo que no tuvo punto de partida gingival.



Fig. 19-52. Actinomycosis. Lesión en el ángulo mandibular en período de reblandecimiento y a punto de supurar por varias bocas de fistula.

que madura y se reblandece y drena por varias bocas de fistulas un pus con granos amarillos sobre los cuales se puede detectar el agente responsable de la enfermedad. *Actinomyces* puede hallarse en bolsas periodontales y de allí por contigüidad extenderse al sitio de asentamiento del micetoma. Muchas veces, una extracción dentaria puede ser el desencadenante de esta patología. Su tratamiento es con penicilina en dosis altas, durante 3 a 6 semanas, seguida de amoxicilina, tetraciclinas o sulfas por períodos prolongados, cercanos al año (fig. 19-52).

### Nocardiosis

Hemos observado un caso de infección por *Nocardia brasiliensis* que generó nódulos reblandecidos y supurados en el cuello, con varios adenoflemones en el área cervical, que por obstrucción linfática le dieron al paciente una cara de luna llena. La macropareitis (aumento del grosor del carrillo) generó en forma secundaria ulceraciones en la mucosa oral que motivó el pulido de cúspides dentarias para aliviar el proceso. El tratamiento es a base de sulfadiazina a razón de 2 a 3 g cada 6 horas por vía oral. Puede usarse cotrimoxazol. En los primeros 15 días de tratamiento conviene agregar amikacina 15 mg/kg/día por vía intravenosa (fig. 19-53).



Fig. 19-53. Nocardiosis. Abscesos y obstrucciones linfáticas cervicales.

### Angion

Prodo  
tambien  
numero  
rojas q  
veces i  
Kaposi  
por rasa  
muy fre  
Las les  
ciones  
el pala  
labios c  
vado pl  
efectua  
nóstico  
Starry  
rias gra  
La e  
do con  
El t  
genera  
roxitro  
pueder

A

Fig. 1  
Schia  
aume  
del D



**Angiomatosis bacilar**

Producida por *Bartonella henselae* y probablemente también por la quintana, esta patología suele producir numerosas lesiones en piel, caracterizadas por pápulas rojas que pueden alcanzar 1 cm o más de diámetro, a veces indistinguibles de las lesiones del sarcoma de Kaposi. Pueden descamarse superficialmente y ulcerarse por rascado. La cara suele ser afectada. En la boca no es muy frecuente, pero la hemos visto en algunas ocasiones. Las lesiones orales pueden estar constituidas por elevaciones circunscritas, sésiles, rojas, ubicadas en la lengua, el paladar blando, los pilares y la semimucosa de los labios como sitios preferenciales. También hemos observado placas eritematovioláceas en el paladar duro. Debe efectuarse la biopsia de las lesiones para arribar al diagnóstico de certeza. La coloración argéntica de Warthin-Starry es la indicada para poner en evidencia estas bacterias gramnegativas (figs. 19-54 a 19-56).

La enfermedad puede involucrar los huesos y el hígado con el cuadro conocido como peliosis hepática.

El tratamiento se realiza con macrólidos de última generación como la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina. La doxiciclina y la gentamicina también pueden ser útiles. Debe durar alrededor de 2 meses. Con

la suspensión prematura del tratamiento, las lesiones recidivan.

***Klebsiella pneumoniae***

En casos muy avanzados de SIDA rara vez pueden aparecer ulceraciones en la lengua y el paladar, amarillentas, con bordes eritematosos, de comportamiento muy agresivo, que suelen perforar el paladar. De estas lesiones puede aislarse *Klebsiella pneumoniae*. El tratamiento de elección es la ciprofloxacina. En la literatura hay descripciones de casos similares en los que se han aislado *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*. La presencia de *Candida* parece favorecer la infección bucal por enterobacterias (figs. 19-58 y 19-59).

**Parasitarias**

Si bien en el SIDA son frecuentes y de mucha importancia algunas parasitosis como la enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, criptosporidiosis, ciclosporiasis, microsporidiosis, leishmaniasis, etc., no observamos ningún caso con manifestaciones orales. Hemos tenido algunos diagnósticos presuntivos de leishmaniasis frente a algunas lesiones nasales que resultaron ser histoplasmosis.

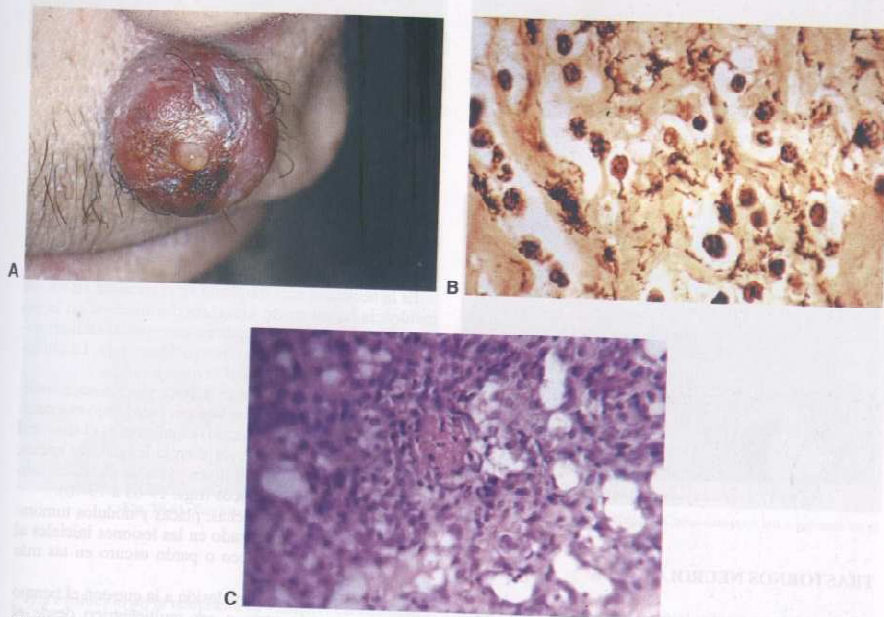


Fig. 19-54. A. Angiomatosis bacilar. Lesión tumoral, sésil y vascularizada en la piel del labio. B. Angiomatosis bacilar. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.) Se aprecia la característica proliferación de vasos sanguíneos con endotelio prominente, rodeados por infiltración neutrófila. Gran aumento. HE. C. Con la coloración de Warthin-Starry se evidencian grupos compactos de bacterias bastoniformes. Gran aumento. WS. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.)

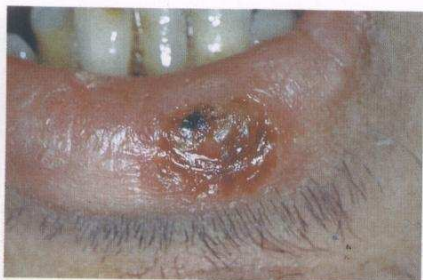


Fig. 19-55. Lesión ulcerada en el labio inferior.

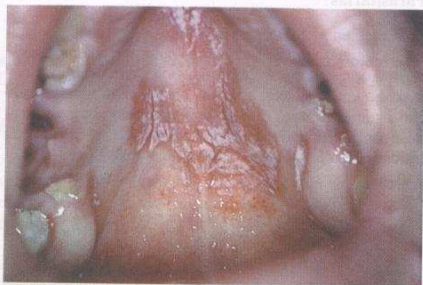


Fig. 19-56. Placa eritematoviolácea en el paladar cubierta por *Candida*.



Fig. 19-57. Lesión elevada, sésil en el pilar posterior.

## TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Se han observado casos de parálisis facial periférica y central (figs. 19-60 y 19-61); también de neuralgias del trigémino. Asimismo, hemos hallado lesiones traumáticas en la lengua por convulsiones (fig. 19-62).

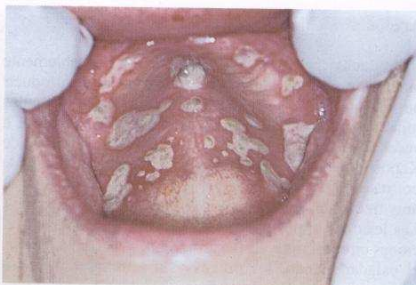


Fig. 19-58. *Klebsiella pneumoniae*. Múltiples ulceraciones palatinas con perforación buconasal.



Fig. 19-59. Ulceración lingual por *Klebsiella pneumoniae*.

## NEOPLASIAS

### Sarcoma de Kaposi

Es la neoplasia más frecuente en el paciente HIV+. Su incidencia ha mostrado una clara disminución en la era HAART. Se ve más en hombres, en especial en homosexuales. En las mujeres, su observación es rara. La etiología parece estar vinculada al herpesvirus 8.

Muchas veces comienza en la boca y permanece confinado en esta cavidad por un tiempo, para luego extenderse a otras partes del organismo. El paladar es el sitio oral más afectado, pero puede verse en la lengua, las encías, los carrillos y los labios. También toma las glándulas salivales y los ganglios linfáticos (figs. 19-63 a 19-70).

Se manifiesta con manchas, placas y nódulos tumorales. Su color varía del rosado en las lesiones iniciales al rojo, rojo-azulado, violáceo o pardo oscuro en las más evolucionadas.

Puede comenzar con una lesión a la que con el tiempo se van agregando otras o ser multicéntrico desde el comienzo. Las lesiones en su evolución pueden ulcerarse, sangrar e infectarse, lo cual dificulta la masticación, la fonación y la deglución.

Fig. 19-60. signo de +

La e adopta tanto q nóstico los pul





Fig. 19-60. Parálisis facial periférica. Infección auditiva. Presencia del signo de Charles Bell.



Fig. 19-62. Convulsiones. Consecuencia de una convulsión.



Fig. 19-63. Sarcoma de Kaposi. Mancha única en el paladar.



Fig. 19-61. Parálisis facial central.



Fig. 19-64. Sarcoma de Kaposi. Curiosa disposición zoniforme en el paladar.

La evolución de la neoplasia es variable. En ocasiones adopta un crecimiento lento y de poca agresividad, en tanto que en otras la evolución puede ser rápida con pronóstico malo, en especial cuando se torna visceral y toma los pulmones.

La biopsia es de fundamental valor para el diagnóstico de certeza. Desde el punto de vista clínico, a veces es indistinguible de una angiomatosis bacilar.

Cuando las lesiones son pocas y pequeñas, la cirugía, el láser o las inyecciones intralesionales de vinblastina o

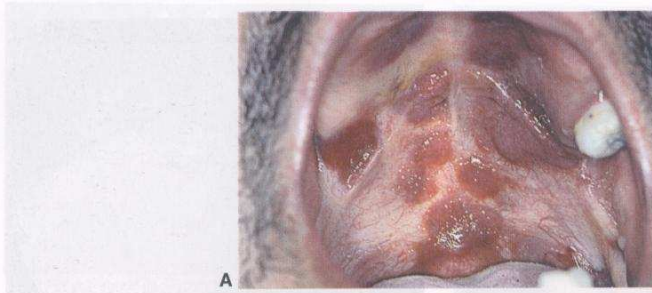


Fig. 19-65. A y B. Sarkoma de Kaposi. Placas y tumores palatinos.



Fig. 19-66. Sarkoma de Kaposi. Lesiones en el dorso lingual.



Fig. 19-67. Sarkoma de Kaposi. Lesión en la encía.



Fig. 19-68. Sarkoma de Kaposi. Lesión en el carrillo y la comisura.



Fig. 19-69. A. Te piel con focos hemorroidarios rodeados por aumento de células Kaposi.



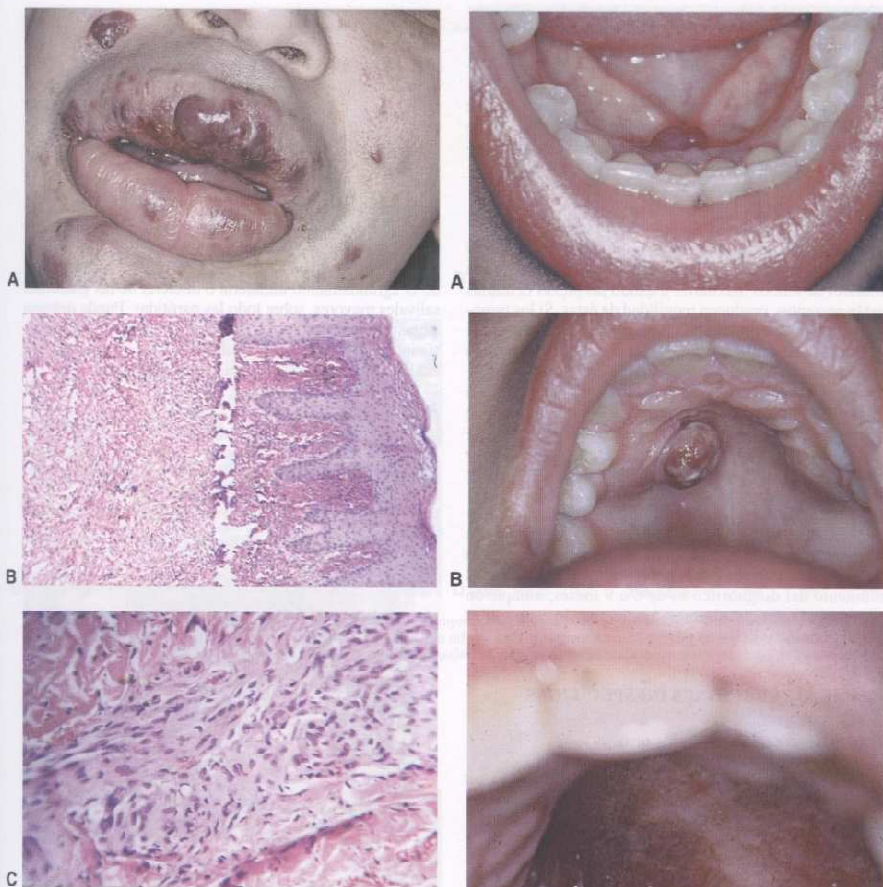


Fig. 19-69. A. Sarcoma de Kaposi. Lesión en los labios. B. Se advierte piel con hiperplasia epidérmica, con visualización en la dermis de focos hemorrágicos prominentes e innumerables canales vasculares, rodeados por grupos compactos de células fusiformes. Pequeño aumento. HE. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.) C. Sarcoma de Kaposi. Gran aumento. HE. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.)



Fig. 19-70. A a C. Sarcoma de Kaposi. Lesiones en mujeres.

de agentes esclerosantes son la alternativa terapéutica. Cuando son múltiples y extensas se debe recurrir a poli-quimioterapia antineoplásica sistémica con todas las dificultades que esto genera en un paciente inmunodeprimido. En muchos pacientes, la instauración de la terapia HAART ha tenido un resultado excelente en el manejo de esta neoplasia. También son muy exitosos los tratamientos con antraciclinas liposómicas.

### Linfomas no Hodgkin

Se presentan habitualmente como masas tumorales sólidas ubicadas en las zonas de los premolares y los molares de ambos maxilares. Cuando las piezas dentarias están presentes, producen movilidad de éstas. Si los tumores alcanzan la línea de oclusión dentaria, pueden ulcerarse por trauma masticatorio. Rara vez se presentan como lesiones ulceradas inicialmente (figs. 19-71 a 19-73).

La coloración es semejante a la de la mucosa normal o algo más rojiza, pero no alcanza el color del sarcoma de Kaposi. La biopsia permite arribar al diagnóstico y realizar la estadificación del linfoma. En general son no Hodgkin, de células grandes inmunoblásticas, de estirpe B y de alto o mediano grado de malignidad.

El tratamiento se basa en poliquimioterapia antineoplásica, con ciclos de repetición cada 21 días que no siempre es posible cumplirlos a ese ritmo por el estado general del paciente. El pronóstico de vida en el momento del diagnóstico es de 6 a 9 meses, aunque en nuestra casuística algunos pacientes lo superaron ampliamente.

### OTRAS ALTERACIONES INESPECÍFICAS

#### Hiperpigmentación melánica oral

La pigmentación melánica de la mucosa oral es un cuadro muy visto en los pacientes HIV+. Son manchas amarillentas, que no se elevan ni modifican la consistencia de la mucosa y que pueden verse en cualquier sector de la boca. Algunas infecciones como la TBC y la histoplasmosis pueden afectar las suprarrenales y ocasionar melanogénesis. El mismo HIV podría estimular la producción de melanina por un probable compromiso hipofisario. También se han incriminado algunos medicamentos, como el AZT, la clofazimina, el ketoconazol y la pirimetamina (figs. 19-74 y 19-75).

#### Xerostomía. Crecimiento de las glándulas salivales

La disminución o la falta de salivación es un signo muy frecuente en los pacientes HIV+. Los cuadros gastrointestinales y las diarreas profusas generan deshidratación. Los estados febriles prolongados y algunos medicamentos contribuyen a la sequedad oral (figs. 19-76 y 19-77).

La consecuencia de este cuadro es muy nociva para la salud bucal. Las caries y las patologías gingivoperiodontales son habituales por la falta de autoclisis y protección natural que produce la saliva. La ausencia de lubricación posibilita que el roce de los tejidos blandos con las pie-

zas dentarias ocasionen ulceraciones. La candidiasis oral es otra consecuencia segura y el paciente presenta además dificultades para hablar, comer y deglutir.

Esta sequedad oral unida a otros factores como la desnutrición y algunos hábitos también condiciona cuadros de queilitis descamativas (fig. 19-78).

La terapéutica consiste en la hidratación conveniente del paciente. Para aliviar el síntoma se indican caramelos cítricos sin azúcar y humectantes orales. Debe visitar al odontólogo con mayor periodicidad que lo habitual, quien lo instruirá sobre las medidas higiénicas y el uso de buches y cremas dentales con flúor.

En especial en niños y adolescentes HIV+ se ha señalado el agrandamiento unilateral o bilateral de las glándulas salivales mayores, sobre todo las parótidas. Puede deberse a quistes múltiples, lesión linfocelular benigna, linfocitosis infiltrativa difusa por células CD8+ en asociación con el HIV, el síndrome de Sjögren o símil Sjögren.

#### Púrpura trombocitopénica inmunitaria

La disminución del número de plaquetas desencadena en la cavidad oral la aparición de petequias, hemoflctenas y hemorragias espontáneas. Los odontólogos deben tener muy en cuenta esta eventualidad, pues cualquier

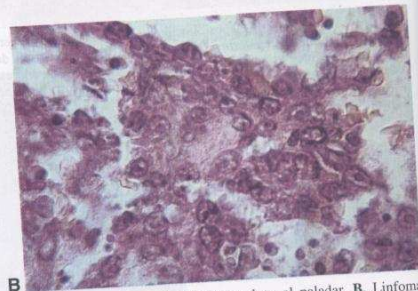


Fig. 19-71. A. Linfoma. Lesión tumoral en el paladar. B. Linfoma inmunoblástico. Se observa una proliferación de células de gran tamaño, con citoplasma acidófilo y núcleos ovoides, que contienen un nucléolo único prominente (inmunoblastos). Gran aumento, HE. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.)

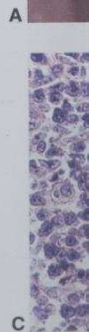
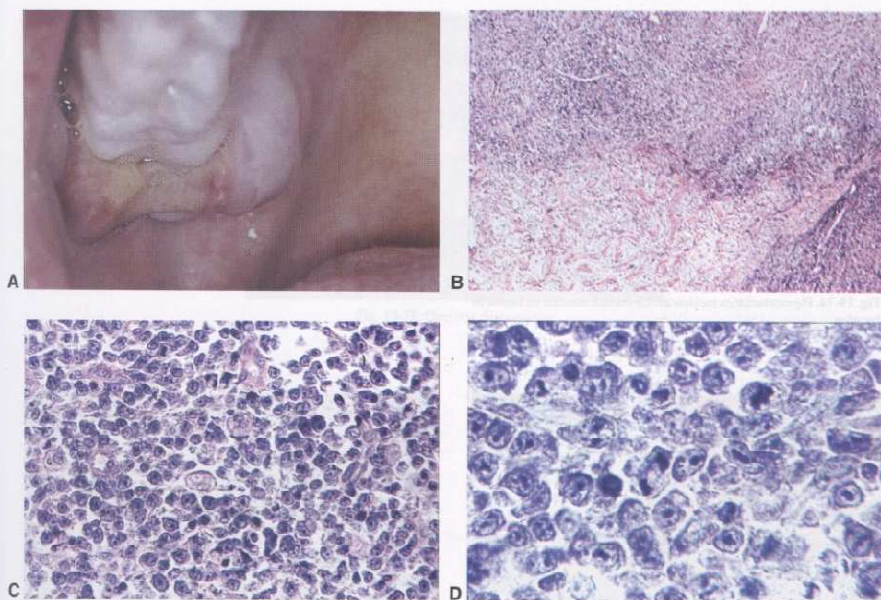


Fig. 19-72. A. Linfoma. Lesión tumoral en el paladar. B. Linfoma inmunoblástico. Se observa una proliferación de células de gran tamaño, con citoplasma acidófilo y núcleos ovoides, que contienen un nucléolo único prominente (inmunoblastos). Gran aumento, HE. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.)

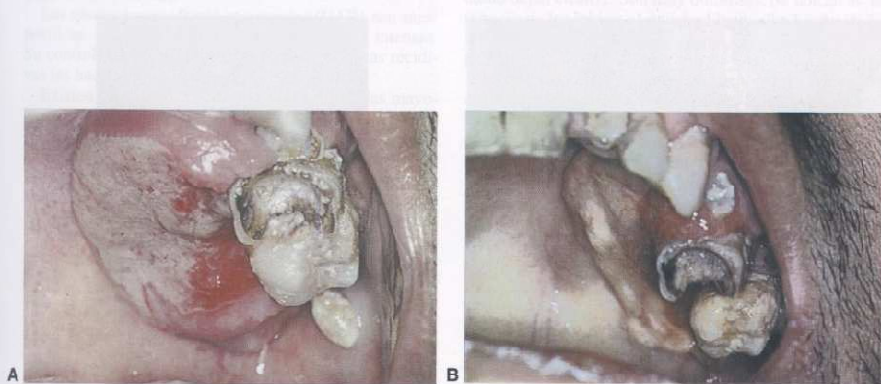


Fig. 19-73. A. Linfoma. Lesión tumoral en el paladar. B. Linfoma inmunoblástico. Se observa una proliferación de células de gran tamaño, con citoplasma acidófilo y núcleos ovoides, que contienen un nucléolo único prominente (inmunoblastos). Gran aumento, HE. (Gentileza del Dr. Ricardo Schtirbu.)





**Fig. 19-72.** A. Linfoma. Lesión en el área de los molares del maxilar superior. B. Linfoma inmunoblástico. H.E. x40: Proliferación celular difusa, sólida. C. Giemsa x400: Proceso linfoproliferativo maligno, de patrón difuso, de células grandes, con núcleos hipertróficos centrales y escaso ribete citoplasmático. D. Giemsa inmersión. Células tumorales mononucleadas, de gran talla, con nucléolo central y presencia de alguna mitosis.



**Fig. 19-73.** A y B. Lesión palatina tumoral en el momento de su diagnóstico y 6 meses después. Sólo se pudieron administrar dos ciclos de quimioterapia en ese tiempo debido al estado general. El paciente falleció unos días después de la segunda foto.

lisis oral  
enta ade-  
no la des-  
a cuadros  
nveniente  
aramelos  
visitar al  
habitual,  
el uso de  
na señala-  
glándulas  
e deberse  
linfocito-  
ación con

encadena  
moflicte-  
os deben  
cualquier



Linfoma  
gran tama-  
tienen un  
ento. HE.



Fig. 19-74. Pigmentaciones melánicas. La clásica mancha en banda de las uñas.



Fig. 19-76. Xerostomía. Agrandamiento parotídeo.



Fig. 19-75. A y B. Pigmentación melánica. Manchas melánicas de la mucosa bucal.



Fig. 19-77. A y B. Xerostomía. Sequedad extrema de la mucosa bucal.



cirugía,  
hemor-

# Úlceras

En el  
yeron s  
con que  
por la a  
zas den  
Mucl  
CMV, h  
cisa y e  
supresc  
(figs. 17

Las  
pecifica  
Su cont  
vas las  
Exist  
res o g

Las  
de diám  
lares, a  
rodea,



Fig. 19-  
mucosa





Fig. 19-78. Queilitis descamativa.

cirugía, por sencilla que fuere, puede complicarse con hemorragias difíciles de manejar (figs. 19-79 y 19-80).

### Ulceraciones aftosas recurrentes

En el paciente HIV+, las ulceraciones orales constituyeron siempre un problema importante, por la frecuencia con que aparecen y el dolor que producen, incrementado por la alimentación y el roce de las lesiones con las piezas dentarias.

Muchas de ellas tienen una causa específica, como HS, CMV, histoplasmosis, etc., y poseen una terapéutica precisa y en general eficaz a corto plazo. Con medicación supresora se pueden evitar las recidivas en la mayoría (figs. 19-81 y 19-82).

Las ulceraciones aftosas recurrentes (UAR) son inespecíficas, muy frecuentes y generan molestias intensas. Su control a veces es complicado y las continuas recidivas las hacen más perturbadoras.

Existen dos tipos: las menores o vulgares y las mayores o graves.

Las menores se caracterizan por erosiones de 1 a 5 mm de diámetro, redondas u ovales, de límites netos y regulares, amarillentas, con un halo eritematoso que las rodea, de 1 a 5 elementos la mayoría de las veces, aun-

que hay casos de más de 50. Producen un dolor quemante, fulgurante, ardiente, exacerbado con las comidas saladas, picantes o ácidas y también con alimentos duros y ásperos. Duran 7 a 12 días y son resolutorias, es decir, curan sin dejar cicatriz. Se ubican en la mucosa de revestimiento respetando el dorso de la lengua, el paladar duro y la encía marginal. Este tipo es más común en los pacientes inmunocompetentes.

Las mayores son ulceraciones de 1 a 2 cm o más de diámetro, redondas u ovales, con límites netos, a veces irregulares, cubiertas por una membrana gris amarillenta, que se asientan sobre un nódulo de color rojo que suele involucrar a una glándula salival menor. Suelen aparecer 1 a 5 elementos. Duran 20 días a 1 mes o más. Cuando curan dejan cicatriz. Son muy dolorosas. Se ubican en la mucosa de los labios, el paladar blando, los bordes de la lengua y los carrillos. Este tipo es más frecuente en los pacientes HIV+.

El manejo terapéutico de las menores es a base de cáusticos, anestésicos y corticoides tópicos, complejo vitamínico B y control alimentario.

Para las mayores es necesario recurrir a corticoides por vía general a razón de 40 a 60 mg diarios por 3 o 4 días, luego de los cuales se suspenden. Esta terapéutica no siempre es conveniente en pacientes HIV+. El corticoide



Fig. 19-79. Púrpura trombocitopénica idiopática. Hemoflietas en la mucosa labial.



Fig. 19-80. Púrpura trombocitopénica idiopática. Hemorragia en napa ante el más leve trauma.

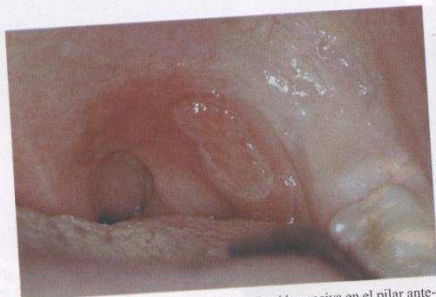


Fig. 19-81. Ulceraciones inespecíficas. Lesión erosiva en el pilar anterior que generaba dificultad para deglutir por el intenso dolor.

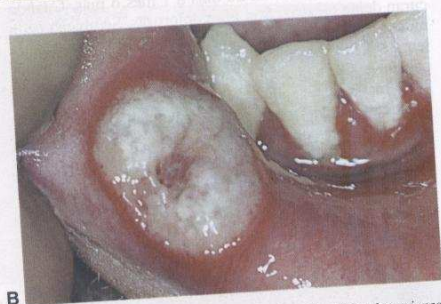


Fig. 19-82. A y B. Ulceraciones inespecíficas. Enormes ulceraciones en la mucosa del labio inferior.

tópico, si es posible en vehículo de orabase, puede ser útil, pero en un tiempo mayor. También es conveniente agregarle antibiótico y antimicótico para las lesiones que se hallan cubiertas por pseudomembranas espesas. En casos graves nos ha deparado excelentes resultados el uso de talidomida a razón de 100 o 200 mg diarios.

### Toxidermia ampollar

Con relativa frecuencia, en los pacientes HIV+ se observan cuadros de reacción alérgica a fármacos. En

algunos casos se producen eritemas polimorfos, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Uno de los medicamentos más incriminados en estos cuadros es el cotrimoxazol (figs. 19-83 a 19-85).

En estas circunstancias, en la cavidad oral suelen verse grandes ulceraciones en la lengua, el piso de boca y los carrillos como consecuencia de la ruptura de ampollas y en la semimucosa de los labios extensas costras hemáticas. El tratamiento consiste en la suspensión de la medicación causante y por lo general la administración de



Fig. 19-83. A y B. Reacción a fármacos. Cuadros de Stevens-Johnson por cotrimoxazol.

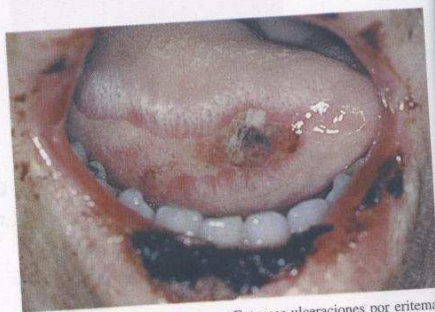


Fig. 19-84. Reacción a fármacos. Extensas ulceraciones por eritema polimorfo.

cortico  
antibi

Los  
último  
de Ste  
nevirap  
dina,  
ulcerac  
Johnsc  
sias po  
ulcerac  
navir,

En l  
va (H  
de las

En  
47,6%  
utiliza  
ción m  
period  
de pre  
Kapos  
la part  
algunc  
senta a  
de ver  
HAAF  
estas l  
de ella  
damia  
del sín

En l  
muy p  
pañar

La p  
pacien  
las les  
algunc  
labio

Hen  
nes, a  
sos, e  
ulcerac



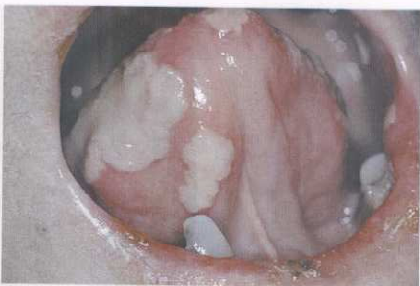


Fig. 19-85. Reacción a fármacos. Lesiones en la lengua por eritema polimorfo.

corticoides. Localmente se pueden colocar cicatrizantes, antibióticos y antimicóticos.

Los medicamentos antirretrovirales produjeron en los últimos años diversos trastornos orales, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por nevirapina, ulceraciones orales y xerostomía por delaviridina, ulceraciones orales y faringitis por zalcitabina, ulceraciones orales por abacavir, síndrome de Stevens-Johnson por saquinavir, perversión del gusto y parestesias por ritonavir, xerostomía y disgeusia por indinavir, ulceraciones orales, faringitis, sinusitis y rinitis por nelfinavir, parestesia perioral y bucal por nelfinavir.

En la era de la terapéutica antirretroviral altamente activa (HAART) se han producido cambios en la prevalencia de las manifestaciones orales en la infección por HIV.

En un trabajo se muestra una reducción desde el 47,6% antes de la terapia HAART al 37,5% luego de la utilización de ésta. En particular se observa una reducción más notoria de la leucoplasia vellosa oral y de la periodontitis ulceronecrosante. Menos notable es la caída de prevalencia de la candidiasis oral, el sarcoma de Kaposi y de las ulceraciones orales. Estas últimas tienen la particularidad de que su aparición es estimulada por algunos antirretrovirales. Con las verrugas orales se presenta algo paradójico, pues hemos tenido la oportunidad de ver algunos casos en los que con la instauración de la HAART se ha conseguido la desaparición drástica de estas lesiones, pero algunos trabajos señalan un aumento de ellas, junto con un incremento de xerostomía y agrandamiento de las glándulas salivales como consecuencia del síndrome de restitución inmune.

En los casos de hepatitis, la cavidad bucal es un sitio muy propicio para mostrar la ictericia que puede acompañar a esta patología (fig. 19-86).

La psoriasis es una patología cutánea que se ve en los pacientes HIV positivos con cierta prevalencia; si bien las lesiones orales son en extremo raras, hemos visto algunos casos de compromiso de la semimucosa del labio (fig. 19-87).

Hemos observado que lesiones raras en otras situaciones, a las que hemos llamado hojales y bolsillos mucosos, en realidad son secuelas cicatrizales de lesiones ulceradas que producen perforaciones de sectores como

los pilares y lesiones en fondo de saco en lugares con base ósea (fig. 19-88).

En 1993, un grupo de reconocidos patólogos orales propone clasificar las lesiones orales del SIDA teniendo en cuenta su prevalencia en esta afección. Las dividen en tres grupos (cuadro 19-3).



Fig. 19-86. Hepatitis. Nótese cómo se pone claramente de manifiesto la ictericia en la mucosa del piso de la boca y la cara ventral de la lengua.



Fig. 19-87. Psoriasis. Paciente intensamente afectado; la semimucosa del labio está afectada con las clásicas lesiones descamativas.

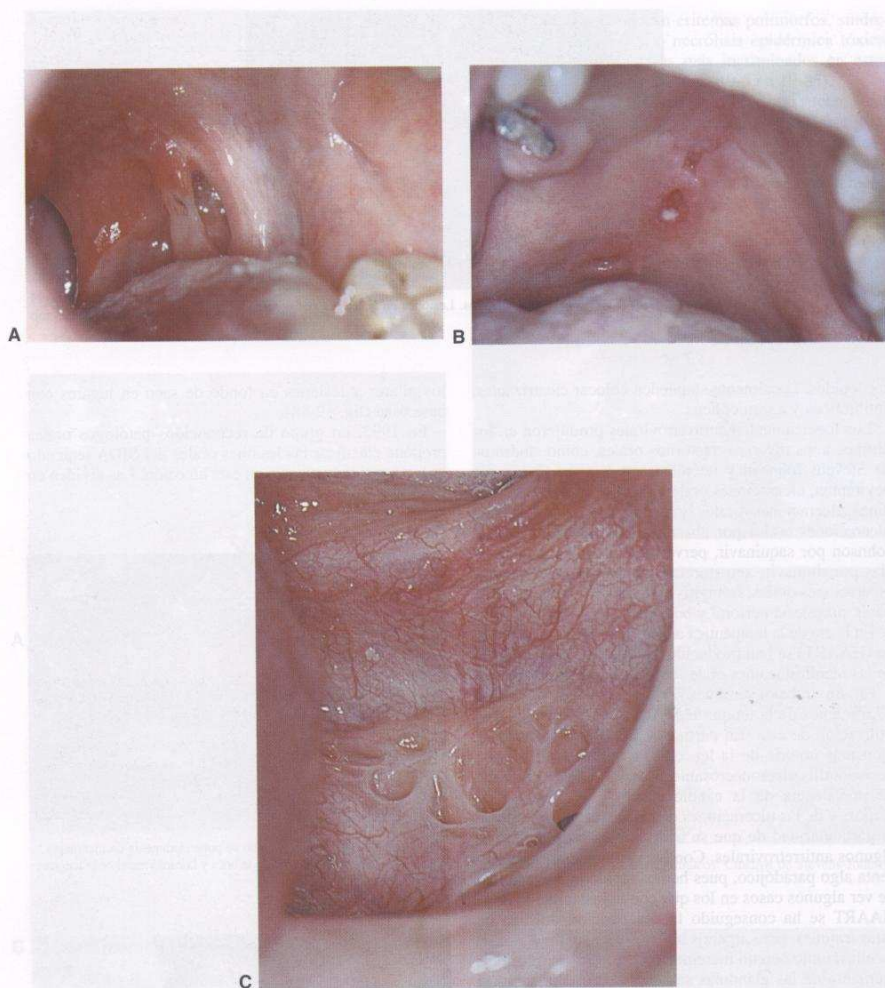


Fig. 19-88. A a C. Ojales y bolsillos mucosos. Como secuela de lesiones ulceradas quedan perforaciones y fondos de saco mucosos.

1. Lesiones fuertemente asociadas con la infección por HIV.
2. Lesiones cuya asociación es menos común con la infección por HIV.
3. Lesiones observadas en la infección por HIV.

Si bien esta clasificación es criticada por no tener pará-

metros muy precisos para la inclusión de las patologías en los distintos grupos y no contemplar las realidades ecológicas y epidemiológicas de las distintas regiones o países del mundo, debemos admitir que da una semblanza bastante aproximada a la realidad.

## Cuadro

1. Lesión  
Canc

Leu  
Lesi

Sarc  
Linf

2. Lesi  
Infe

Infe

Hipe  
Enfe

paró

Púrp

## BIBLIO

- Aguirre JM  
of HI  
Oral S  
Cecotti  
Aires,  
Center for  
system  
for A  
17):1-  
Center for  
HIV-a  
Dodd CL,  
pseud  
rates c  
Epstein JE  
ma in  
Epstein JE  
follow  
European  
Relate  
Manifest  
diagno  
Med 1  
Fermández  
vo de  
oral pe  
4447.  
Glick M, C  
Crypti  
ciency  
Glick M, F  
ciated  
and AL



Cuadro 19-3. Clasificación de las lesiones orales del SIDA

<p>1. Lesiones fuertemente asociadas con la infección por HIV</p> <p>Candidiasis oral</p> <p>Eritematosa</p> <p>Pseudomembranosa</p> <p>Leucoplasia vellosa</p> <p>Lesiones gingivoperiendontales</p> <p>Banda eritematosa gingival</p> <p>Gingivitis ulceronecrosante</p> <p>Periodontitis ulceronecrosante</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Linfomas no Hodgkin</p>	<p>3. Lesiones observadas en la infección por HIV</p> <p>Infecciones bacterianas</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Bartonella henselae</i></p> <p><i>Actinomyces israelii</i></p> <p>Infecciones micóticas</p> <p><i>Histoplasma capsulatum</i></p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Mucorales</p> <p><i>Geotrichum candidum</i></p> <p><i>Penicillium marneffei</i></p> <p>Infecciones virales</p> <p>Citomegalovirus</p> <p>Poxvirus</p> <p>Ulceraciones aftosas recurrentes</p> <p>Alteraciones neurológicas</p> <p>Reacción a los medicamentos</p>
<p>2. Lesiones cuya asociación es menos común con la infección por HIV</p> <p>Infecciones bacterianas</p> <p><i>Mycobacterium avium intracellulare</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>Estomatitis necrosante</p> <p>Infecciones virales</p> <p>Virus del herpes simple</p> <p>Virus varicela-zoster</p> <p>Papilomavirus humano</p> <p>Hiperpigmentación melánica oral</p> <p>Enfermedades de las glándulas salivales</p> <p>Inflamación unilateral o bilateral de las parótidas</p> <p>Xerostomía</p> <p>Púrpura trombocitopénica inmunitaria</p>	

## BIBLIOGRAFÍA

- Aguiar JM, Echevarría MA, Ocina E, Ribacoba L, Montejo M. Reduction of HIV-associated oral lesions after highly active retroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(2):114-5.
- Cecconi EL. Manifestaciones orales del SIDA. Atlas color. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1995.
- Center for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1993;41(RR-17):1-19.
- Center for Diseases Control and Prevention. Classification system for HIV-associated diseases. *MMWR* 1986;35:334-9.
- Dodd CL, Greenspan D, Katz MH. Oral candidiasis in HIV infections: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS* 1991;5:1339-43.
- Epstein JB, Scully C. Intralesional vinblastine for oral Kaposi's sarcoma in HIV infection. *Lancet* 1989;2:1100-1.
- Epstein JB, Sherlock CH, Greenspan JS. Hairy leukoplakia-like lesions following bone marrow transplantation (letter). *AIDS* 1991;5:101-2.
- European Economic Community. Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
- Fernández Feijoo J, Diz Dios P, Otero Cepeda XL et al. Valor predictivo de la candidiasis oral como marcador de evolución a SIDA. *Med oral patol oral cir bucal* (Ed.impr.)2005; 10(1): 32-40. ISSN 1698-4447.
- Glick M, Cohen S, Chenney RT. Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:716-20.
- Glick M, Muzyska BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immunosuppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:344-9.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schantz HM. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
- Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357(9266):1411-2.
- Greenspan D, Greenspan JS, De Souza YG. Oral hairy leukoplakia in HIV-negative renal transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 1989;18:32-4.
- Greenspan D, Greenspan JS, Overby G. Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:652-8.
- Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet* 1996;348:729-33.
- Greenspan JS, Barr CE, Sciubba JJ, Winkler JR. *Oral AIDS Collaborative Group. Oral manifestations of HIV infection: definitions, diagnostic criteria and principles of therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:142-4.
- Greenspan JS, Greenspan D. Oral manifestations of HIV infection: proceedings of the 2nd International Workshop on the Oral Manifestations of HIV Infection, 1993, San Francisco, California. Quintessence Publishing Co, Inc, Carol Stream Ill. 1995.
- Greenspan JS. Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV disease. *Oral Dis* 1997;3(Suppl 1):S13-7.
- Itin F, Ruffi I, Rudinsin R. Oral hairy leukoplakia in HIV negative renal transplant patient: a marker for immunosuppression. *Dermatologica* 1988;17:126-8.
- King MD, Reznik DA, O'Danics CM, Larsen NM, Ostroff DM, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among HIV-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:641-8.
- Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral

- candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311:354-8.
- Lifson AR, Hessel NA, Buchbinder SP, Holmberg SD. The association of clinical conditions and serologic test with CD4+ lymphocyte counts in HIV-infected subjects without AIDS. *AIDS* 1992;5:1209-15.
- Lozada F, Silverman S, Conant M. New outbreak of oral tumors, malignancies and infectious disease strikes young male homosexuals. *Calif Dent Assoc J* 1982;10:39-42.
- Lucatorto FM, Eversole L. Deep mycosis and palatal perforation with granulomatosis pansinusitis in acquired immunodeficiency syndrome. Case reports. *Quintessence Int* 1993;24:743-8.
- Lucatorto FM, Sapp JP. Treatment of oral Kaposi's sarcoma with sclerosing agent in AIDS patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:192-8.
- Parkes R, Renton A, Mcheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2004;15:73-88. Rodríguez Fuentes M. Manifestaciones orales asociadas con la infección por VIH-SIDA. *Rev Cubana Estomatol*, 2005; 42, (1) ISSN 0034-7507.
- Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers E, Neron JJ JR. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:299-304.
- Reggiani M, Pauluzzi P. Hailey leukoplakia in liver transplants patients. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1990;70:77-8.
- Syrjänen S, Klaine P, Happonen R. Oral hairy leukoplakia is not a specific sign of HIV infection but related to suppression in general. *J Oral Pathol Med* 1989;18:28-31.
- Tappuni AR, Flemming GJ. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(6):623-8.
- Tindall B, Hing M, Edwards P. Severe clinical manifestations of primary HIV infection. *AIDS* 1989;3:747-9.
- Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:565-70.



## Estomatitis aftosa recidivante

Livia Escovich

### INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recidivante (EAR) se conoce corrientemente con el nombre de aftas (del griego *aph-ta*, escozor, quemadura), denominación que fue utilizada por primera vez por Hipócrates (460-395 a. C.). Es una patología muy frecuente en la consulta estomatológica, de muy difícil tratamiento.

**Sinonimia:** aftas recurrentes, aftas recidivantes, úlceras aftosas recurrentes, aftas vulgares.

Las aftas pueden definirse como la pérdida de sustancias de las mucosas, ulceronecroticas, de aparición aguda, dolorosas y recidivantes que evolucionan en una semana hacia la curación.

La incidencia varía según diferentes series entre el 6% y el 20% de la población, con mayor prevalencia en adolescentes y adultos jóvenes, en especial entre estudiantes y profesionales.

Las lesiones suelen comenzar en la adolescencia, entre los 11 y los 20 años en el 46% de los pacientes. Aparecen en cualquier época del año, aunque serían ligeramente más frecuentes en la primavera.

### ETIOPATOGENIA

La etiología se desconoce; es probable que sea de origen multifactorial.

Se han comunicado antecedentes familiares de EAR en alrededor del 40% de los pacientes: la mayor incidencia tiene lugar en hermanos cuyos padres han padecido EAR. Los gemelos idénticos muestran una concordancia del 90%, lo cual supone un componente genético, confirmado con estudios de HLA.

El tipo de transmisión genética de la predisposición a padecer la enfermedad aún no se ha aclarado.

Diversos mecanismos celulares y humorales, entre los que se incluyen la citotoxicidad celular, los inmunocomplejos o la lesión directa por anticuerpos, estarían implicados en la patogenia de la EAR.

Una hipótesis aceptada en la actualidad es que los pacientes susceptibles, con predisposición genética, ante factores predisponentes, infecciosos u otros, desencadenan una respuesta autoinmune contra la mucosa bucal. Se han demostrado autoanticuerpos, linfocitos citotóxicos y linfocitos circulantes sensibilizados en la mucosa bucal. En la mayoría de los pacientes se pueden encontrar anticuerpos antiepiteliales que son citotóxicos para las células epiteliales bucales.

Por otra parte, investigaciones recientes plantean la patogenia de "vasculitis" en la EAR, basándose en la evidencia de que en las lesiones hay aumento de leucocitos (PMN, CD15) que entran en las áreas de inflamación reguladas, al menos en parte, por la expresión incrementada de moléculas de adhesión selectivas (CD62, CD54) en las paredes de los pequeños vasos (capilares venosos y arteriales). La presencia aumentada de CD8 y natural killer (CD56) también favorecería el daño tisular.

Existirían dos variantes histológicas de vasculitis en general: con predominio neutrofilo y a predominio linfocítico. Las vasculitis leucocitoclasticas (neutrófilas) estarían mediadas por inmunocomplejos; en las linfocíticas estarían implicados mecanismos de inmunidad celular.

### IgA secretoria

El papel de las inmunoglobulinas en la inmunopatogenia y en la evolución clínica de enfermedades mucosas inflamatorias aún no se ha investigado en forma exhaustiva.

Se comunicaron aumentos de los niveles de IgG1-IgG4 y de IgA2 en pacientes con estomatitis aftosa recidivante. En los periodos de remisión, los niveles de IgG1-IgG4 retornan a valores sin diferencias significativas con grupos controles sanos, mientras que las IgG2-IgG3 e IgA2 continúan aumentadas. Esto estaría relacionado con la estimulación antigénica crónica debida a la alta concentración de microorganismos específicos que podrían estar involucrados en la patogenia de la EAR.

Se encontraron niveles elevados significativamente de IgAs ( $p < 0,05$ ) en pacientes con EAR en comparación con los controles. La IgA sérica también se encontró elevada en pacientes con aftas menores respecto de los controles ( $p < 0,5$ ). La IgG e IgM séricas no mostraron diferencias entre pacientes con aftas menores o mayores y controles.



Fig. 20-1. Afta menor en la mucosa del labio.



Fig. 20-2. Afta menor en el fondo del surco vestibular inferior, de forma elongada.

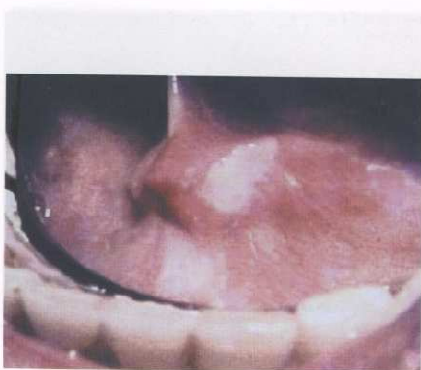


Fig. 20-3. Afta en el piso de la boca, sobre la desembocadura del conducto de Wharton.



Fig. 20-4. Aftas menores, en número de tres, en el borde de la lengua.

con rapidez en el centro, lo cual da origen a una ulceración. La pérdida de sustancia es grande, de aspecto crateriforme, con bordes irregulares, infiltrada con un edema periférico intenso; en el fondo se encuentra un exudado fibrinoso, cuya eliminación deja el tejido conjuntivo sangrante expuesto (figs. 20-5 a 20-7).

Se localizan más a menudo en el labio, el paladar blando y la mucosa yugal. La afección es muy dolorosa y dificulta mucho la masticación, la deglución, la fonación y, en particular, la vida social. Puede asociarse con sialorrea, halitosis, estado de ansiedad y adenopatías satélites (adenitis con periadenitis).

La lesión persiste más de 15 días y hasta tres meses. La curación es muy lenta y deja una cicatriz en el 65% de los casos. La cicatriz se observa en la mucosa como una mancha hipocrómica con fibrosis superficial. Esta carac-

terística diferenciaría a algunas aftas mayores, no tan extremadamente graves, de las periadenitis mucosa necrótica mucosinequante de Sutton, la forma clínica más grave de la enfermedad (fig. 20-8).

Es muy recidivante con intervalos de semanas o un mes; una crisis sucede a otra y puede no existir fase de reposo.

Los exámenes de laboratorio no son patognomónicos; la anemia que suele detectarse puede ser consecuencia de la desnutrición y la leucocitosis y el aumento de la eritrosedimentación pueden ser atribuibles a la sobreinfección bacteriana.

La aftosis bipolar de Neumann se caracteriza por la asociación de aftas bucales graves con úlceras genitales. Las lesiones genitales se asientan en los labios, con extensión a la vagina y el cuello uterino.



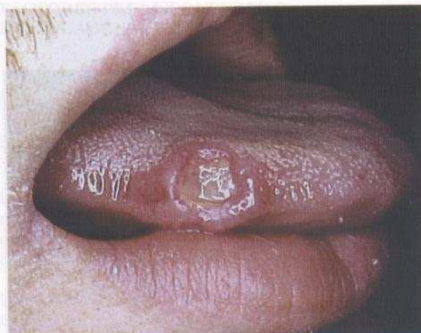


Fig. 20-5. Afta mayor en el borde de la lengua. Lesión redondeada, crateriforme, de bordes infiltrados, edematosos.

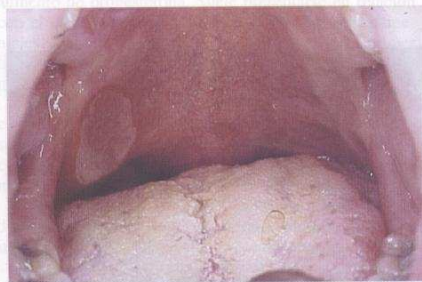


Fig. 20-6. Afta mayor en el velo del paladar en un paciente HIV positivo.

### Aftas herpetiformes de Cooke

La aftas de Cooke (1960) se reconocen clínicamente por la manifestación de múltiples ulceraciones, entre 10 y 100, de pequeño tamaño, de 1 a 3 mm, que tienden a coalescer, con márgenes circinados. Se localizan en cualquier sitio de la mucosa bucal. El diagnóstico diferencial debe plantearse con manifestaciones de herpes bucales (fig. 20-9).

Curan en una semana, sin dejar cicatriz. Las recidivas son frecuentes, antes del mes en muchos casos.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en las características clínicas y los antecedentes de la patología en la mayoría de los pacientes: ulceraciones recidivantes, dolorosas, de aparición brusca, aguda.

No existen características microscópicas que permitan



Fig. 20-7. Afta de Sutton en la mucosa labial. La pérdida de sustancia es grande, de aspecto crateriforme, con bordes irregulares, infiltrada con un edema periférico intenso; en el fondo se observa un exudado fibrinoso.



Fig. 20-8. Aftas de Sutton en la lengua en diferentes momentos evolutivos: la más cercana a la punta tiene su fondo ya epitelizando, más atrás obsérvese la cicatriz y sobre el borde, la lesión crateriforme, con exudado fibrinoso en su fondo y edematización intensa.

el diagnóstico de aftas. Se observa una pérdida brusca del epitelio con necrosis y del corion con hiperemia e infiltrado inflamatorio (fig. 20-10). Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos y varían de acuerdo con el momento evolutivo de la lesión. En la etapa anterior a la ulceración, en la submucosa y en los tejidos perivasculares se encuentran células mononucleares. Entre estas células predominan los linfocitos CD4, que pronto son superados por los CD8 a medida que se desarrolla la etapa ulcerativa. En la base de la úlcera se encuentran plasmocitos y macrófagos. Diversos investigadores han descrito neutrófilos extravasados en la etapa inicial, lo cual confirmaría un factor etiológico de vasculitis por inmunocomplejos.

En las aftas mayores o enfermedad de Sutton suelen observarse adenitis de las glándulas salivales menores de la zona (fig. 20-11).

Los exámenes de laboratorio ayudan a descartar enfermedades sistémicas en las que pueden presentarse lesiones clínicamente semejantes, como la enfermedad

A

B

C

Fig. 20-9. Pequeño circinado.

de Crohn.  
Behçet.  
En la  
lesión  
demora  
por HIV



A



B



C

Fig. 20-9. A a C. Aftas herpetiformes. Múltiples ulceraciones, de pequeño tamaño, de 1 a 3 mm, que tienden a coalescer, con márgenes circinados.

de Crohn, la neutropenia cíclica o la enfermedad de Behçet, entre otras.

En los casos clínicos en los que la evolución de las lesiones se torna mucho más agresiva, con tendencia a la demora en la cicatrización, habrá que excluir infección por HIV (SIDA).

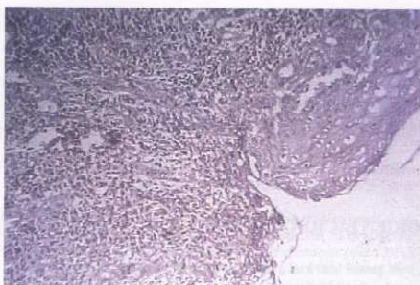


Fig. 20-10. Epitelio de revestimiento discontinuado, con leucocedema y espongiostosis; próximo a la zona de la ulceración se observa un área de necrobiosis. En el corion expuesto hay infiltrado inflamatorio intenso con predominio mononuclear y dilatación vascular.



Fig. 20-11. Histopatología de afta de Sutton. En profundidad, glándula salival menor comprometida por infiltrado inflamatorio crónico profuso mononuclear.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe incluir otras patologías que se caracterizan por la formación de lesiones elementales, ulceraciones o úlceras en las mucosas de diversas etiopatogenia, como úlceras de causa traumática, físicas, químicas, infecciosas, por intoxicaciones, por enfermedades sistémicas (leucemias, aplasias medulares, enfermedad de Crohn, neutropenia cíclica, enfermedad celíaca).

Las lesiones originadas por leucemias, agranulocitosis o neutropenia cíclica se diferencian de las aftas por ser lesiones necrobióticas que no presentan eritema perilesional (sin halo congestivo) y suelen acompañarse de lesiones purpúricas y gingivorragias.

Debe tenerse presente que las aftas siempre son pérdidas de sustancias primarias, que nunca están precedidas por vesículas o ampollas como sucede en las manifestaciones por infecciones herpéticas, la herpangina, el herpes zoster, la enfermedad de boca-mano-pie o el eritema polimorfo exudativo, los pénfigos y los penfigoides. No obs-



tante, en el diagnóstico diferencial deben considerarse estas patologías vesiculoampollares, ya que estas lesiones elementales suelen durar muy poco íntegras en la cavidad bucal y la ruptura deja erosiones o ulceraciones.

Las úlceras por citomegalovirus pueden asemejarse a las aftas. Se diagnostican mediante biopsia o por cultivo. No se ha aclarado aún si el virus es un agente primario o secundario en estas úlceras.

## ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

A pesar de los avances en los conocimientos de esta patología, aún no se ha encontrado una solución terapéutica totalmente satisfactoria o un tratamiento específico para las EAR.

Los objetivos principales serán conseguir que las lesiones evolucionen a la curación en un tiempo más breve, que los brotes se presenten más espaciados y lograr la desaparición de las recidivas. Los datos para tener en cuenta entonces al adoptar una conducta terapéutica son: las características clínicas y la gravedad de las lesiones, la incidencia de las crisis, la duración de los brotes y la frecuencia de las recidivas.

Confirmada la ausencia de enfermedades sistémicas, deben controlarse los factores desencadenantes probables generales y locales.

Se han utilizado diferentes esquemas farmacológicos, la mayoría de ellos con escasos resultados.

Los tratamientos locales que se utilizan incluyen entre otros:

1. Antisépticos (gluconato de clorhexidina).
2. Corticoides tópicos (acetónido de triamcinolona, propionato de clobetasol en orabase).
3. Asociación de antisépticos y anestésicos en solución acuosa para colutorios.
4. Sucralfato. Se ha comprobado en estudios doble ciego, aleatorizados, con controles placebo y con seguimientos de dos años que la utilización de suspensión oral de sucralfato arrojaba resultados estadísticamente positivos, con disminución del dolor, del tiempo de la curación, acortamiento del tiempo de respuesta al primer tratamiento, así como de la duración de remisiones.

El tratamiento se puede comenzar con medicaciones locales: acetónido de triamcinolona al 0,2% o propionato de clobetasol al 0,05%, en orabase, como adhesivo, cuatro veces al día. Se puede incluir en la preparación un anestésico de superficie (clorhidrato de lidocaína al 1%).

Se indican colutorios con digluconato de clorhexidina al 0,12% a 0,20%, tres veces al día para disminuir los riesgos de la sobreinfección.

Deben eliminarse los factores traumáticos y desaconsejar las comidas demasiado condimentadas, agresivas o aquellas que el paciente haya notado que puedan actuar como factor desencadenante (quesos, chocolate, pescado, etc.). Debe controlarse el estado de estrés e indicar una evaluación psicológica, a cargo de un especialista.

En los casos de aftas mayores o enfermedad de Sutton, el tratamiento local debe combinarse con la terapia sistémica.

Se han utilizado terapéuticas sistémicas con glucocorticoides (prednisona, betametasona, acetónido de triam-

cinolona), lisozima, colchicina, levamisol, inmunosupresores (azatioprina), interferón, inmunoglobulinas, talidomida, sulfato de cinc, aciclovir, metronidazol, etretinato, vitaminoterapia, etc, con resultados diversos.

Es importante recordar que la talidomida tiene efectos teratogénicos, lo cual contraindica su utilización en mujeres. Este fármaco demostró buenos resultados, en especial en aftas graves.

Entre los fármacos utilizados con más frecuencia y con mejores resultados se pueden mencionar:

- a) **Glucocorticoides:** prednisona en tabletas de 40 mg/día durante 5 días y a continuación 20 mg/día durante 7 días. Están contraindicados en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica. Deben controlarse la tensión arterial y la glucemia. En etapas de crisis muy severas se pueden indicar corticoides inyectables.
- b) **Talidomida:** 100 mg/día, para ir disminuyendo luego hasta 20 mg/día, durante dos a tres meses. No debe indicarse en mujeres.
- c) **Colchicina:** 0,60 mg tres veces la día; puede asociarse con la talidomida, en dosis de 3 mg. Acelera el proceso de curación al actuar sobre la replicación de los polimorfonucleares y de los macrófagos y sobre la prostaglandina, pero tiene efectos indeseables sobre el aparato gastrointestinal, que incluyen náuseas, vómitos y dolores, lo cual ha limitado su uso.
- d) **Inmunosupresores:** azatioprina 50 mg, dos a tres veces por día, durante dos meses, con controles hemáticos semanales.
- e) **Metronidazol:** tres comprimidos de 500 mg por día, durante una semana; aceleraría el proceso de cicatrización, quizás actuando más sobre la infección sobreagregada.

Se han propuesto terapias alternativas con laserterapia, acupuntura y ultrasonido sin que aún se haya confirmado su eficacia.

Cada paciente debe ser estudiado muy minuciosamente y el análisis de cada caso en particular llevará al profesional a adecuar y planificar las indicaciones terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002;8:173-6.
- Bachtiar EW, Cornain S, Sioregar B, Raharjo TW. Decrease CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:75-9.
- Bascones-Martínez A, Figueroa-Ruiz E, Esparza-Gómez GC. Oral ulcers] *Med Clin (Barc)*. 2005 Oct 29; 125(15):590-7.
- Bermejo Fenoll A, Bermejo Tudela A. Estomatitis aftosa recidivante. En Bermejo Fenoll A. *Medicina bucal*. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1999. p. 153-63.
- Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28:197-203.
- Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Bucovic D. Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. *Coll Antropol* 2001;25:633-7.
- Burruano F, Tortorici S. Major aphthous stomatitis (Sutton's disease): etiopathogenesis, histological and clinical aspects. *Minerva Stomatol* 2000;49:41-50.

Casariog  
úlcer  
un pr  
orales  
tes, V  
Esparza  
More  
ta al c  
Gándara  
sas: a  
Gándar  
Comp  
Greenbe  
hous  
Orinspan  
tae wi  
Lewkowic  
H. Pr  
CD4





## Pénfigos y penfigoides

Ambrosio Bermejo-Fenoll y Pía López-Jornet

### PÉNFIGOS

#### Concepto

La palabra pénfigo procede del griego *penphix*, que significa ampolla. El pénfigo es una enfermedad ampollosa mucocutánea, de evolución crónica y base autoinmune, que se caracteriza por la aparición de ampollas intraepiteliales acantolíticas. Puede llegar a comprometer la vida del paciente.

Se distinguen dos formas: el pénfigo vulgar con su variante el pénfigo vegetante y el pénfigo foliáceo con su variante el pénfigo eritematoso. Aunque menos frecuentes, también deben considerarse el pénfigo paraneoplásico y el pénfigo IgA.

El pénfigo vulgar representa el 80% de todos los pénfigos de nuestro entorno. Con una incidencia anual de 0,5-3,2 por 100.000 habitantes, no tiene predilección por alguno de los sexos y se observa más en la cuarta y quinta décadas de la vida.

Nos ocuparemos del pénfigo vulgar, que es la forma que con más frecuencia origina ampollas orales. La manifestación oral a menudo es la primera y con el tiempo las ampollas van apareciendo en la piel.

#### Etiopatogenia

El pénfigo vulgar se ha relacionado con el HLA de clase II: HLA DR-4 subtipo DRB1\*0402. En judíos asquenazí, más del 90% corresponden a este subtipo. Otros pénfigos se hallan en relación con el alelo DQ1 (DQB1\*0503). Existe una tendencia familiar. En su patogenia participan fenómenos autoinmunes: el enfermo con pénfigo vulgar posee anticuerpos circulantes del tipo IgG contra la desmogleína 3 y la desmogleína 1. Ambas son moléculas de adhesión que se hallan en el hemidesmosoma. Son proteínas transmembrana que unen dos queratinocitos y a su vez en cada célula se unen a los filamentos de queratina a través de las plaquitas, proteínas condensadas debajo de la membrana plasmática. En el pénfigo foliáceo, el antígeno es la desmogleína 1. En el pénfigo vulgar al inicio se crean anticuerpos contra la desmogleína 3 y se producen ampollas orales; con el tiempo, en

La lesión característica en la piel es una ampolla rodeada de inflamación celular (fig. 21-1A), con líquido am-

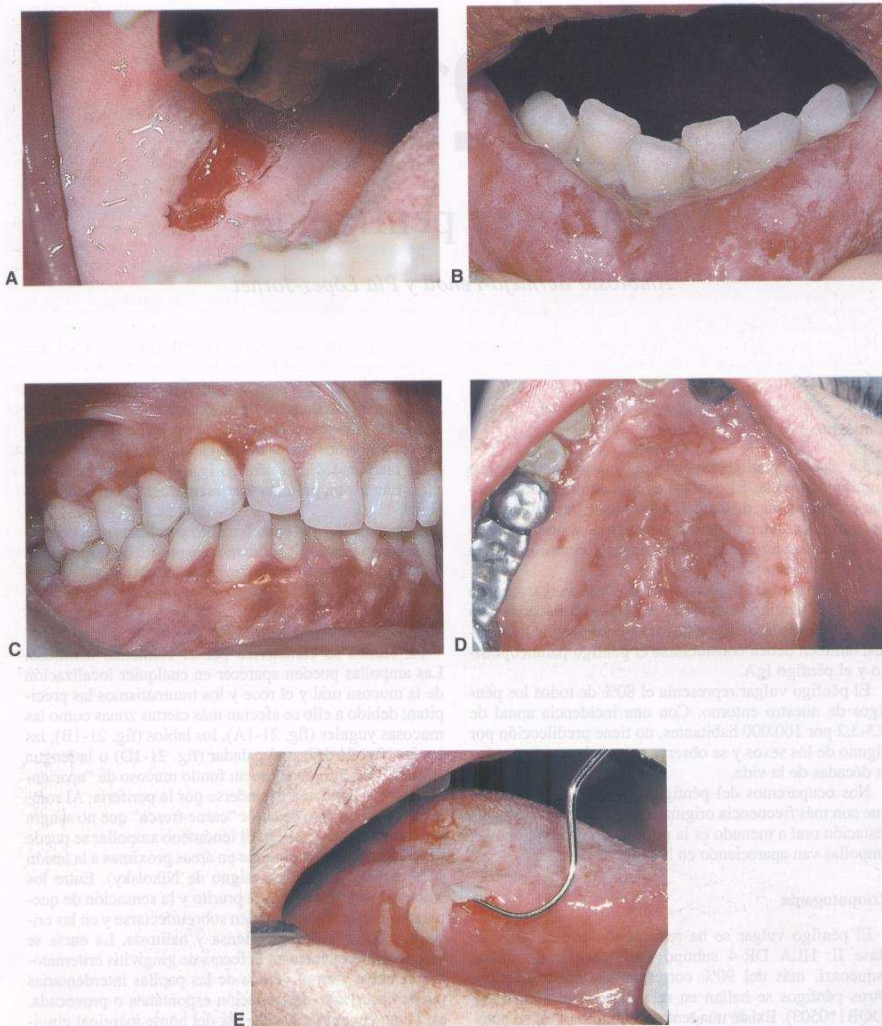
muchos casos, se crean anticuerpos contra moléculas similares o próximas, es decir, contra la desmogleína 1 y aparecen lesiones en la piel. En el pénfigo paraneoplásico, los antígenos son la desmogleína 3, la desmogleína 1 y las plaquitas. En el pénfigo IgA el antígeno es la desmocolina 1, otra proteína transmembrana del hemidesmosoma.

La activación del complemento y la liberación de proteasas fomentan el fenómeno acantolítico, responsable de la producción de las ampollas intraepiteliales.

#### Clínica

La clínica se caracteriza por el comienzo insidioso. Las ampollas pueden aparecer en cualquier localización de la mucosa oral y el roce y los traumatismos las precipitan; debido a ello se afectan más ciertas zonas como las mucosas yugales (fig. 21-1A), los labios (fig. 21-1B), las encías (fig. 21-1C) y el paladar (fig. 21-1D) o la lengua (fig. 21-1E). Surgen sobre un fondo mucoso de "aparición sana" y tienden a extenderse por la periferia. Al romperse dejan un piso de color "carne fresca" que no sangra o sangra poco (fig. 21-2). El fenómeno ampollar se puede provocar instrumentalmente en áreas próximas a la lesión pero es poco específico (signo de Nikolsky). Entre los síntomas, son frecuentes el prurito y la sensación de quemazón. Las erosiones pueden sobreinfectarse y en las crisis hay dolor, sialorrea intensa y halitosis. La encía se afecta con frecuencia en la forma de gingivitis eritematodescarnativa y en el vértice de las papilas interdentarias puede observarse descamación espontánea o provocada, así como en áreas más amplias del borde marginal gingival. Si la descamación provocada con una erina se realiza con cuidado, no se aprecia sangrado debido a que el desprendimiento del epitelio se produce a nivel suprabasal. Este fenómeno se denomina "descamación en hojas de alcachofa" (fig. 21-3). En el borde rojo, sometido a desecación, las lesiones evolucionan a costras serohemáticas (fig. 21-4).

Las lesiones en la boca suelen curar sin cicatriz, pero siempre existe algún tipo de lesión. Dentro de la cronicidad, la enfermedad evoluciona con brotes de mayor actividad. Las lesiones orales responden peor al tratamiento



**Fig. 21-**  
epithelial

que las  
curadas  
sufrir un  
Puec  
glande,  
y la de





Fig. 21-2. Piso de la ampolla de color "carne fresca".



Fig. 21-3. Descamación en "hojas de alcachofa". Desprendimiento epitelial suprabasal.



Fig. 21-4. Costras serohemáticas.

que las epidérmicas y por lo general persisten una vez curadas las ampollas de la piel. El estado general puede sufrir un deterioro progresivo.

Pueden verse afectadas otras mucosas, como la del glande, la vulva, la conjuntiva (fig. 21-5), la mucosa anal y la del esófago.



Fig. 21-5. Compromiso de la conjuntiva.

La lesión característica en la piel es una ampolla rodeada de inflamación mínima (fig. 21-6), con líquido, aunque poco tenso y rara vez hemorrágica. Suelen aparecer después de un tiempo de establecidas las lesiones orales, en las regiones umbilical y submamaria, el cuero cabelludo y la axila. Si no se tratan, se extienden al tronco, a las zonas de flexión y a zonas de traumatismo; unas ampollas con otras pueden unirse por los márgenes en los que el signo de Nikolsky (despegamiento epitelial provocado) a menudo es positivo. Cuando los techos de las ampollas se rompen, también dejan un piso de color "carne fresca" como en la mucosa oral. Las lesiones curan sin cicatriz, en ocasiones con hipopigmentación o hiperpigmentación. La pérdida de electrolitos y las sobreinfecciones de las erosiones de la piel son la principal causa de muerte cuando no se instituye la terapéutica inmunosupresora. Si la enfermedad se ha tratado en su "fase oral", las lesiones de la piel pueden no llegar a aparecer.



Fig. 21-6. Ampolla de pénfigo vulgar en la piel.

### Diagnóstico

1. Criterios clínicos: cronicidad. Ampollas o techos flácidos sobre la mucosa o la piel de apariencia normal. La descamación provocada se produce "en hojas", sin sangrado. Signo clínico de Nikolsky: la tensión lateral de la piel o la mucosa producen un "deslizamiento característico".

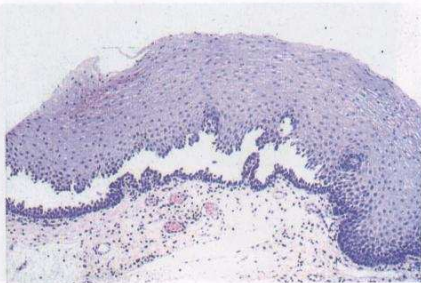


Fig. 21-7. Histopatología de pénfigo vulgar. Células basales como "losetas de cemento inglés".

2. Criterios histopatológicos y citopatológicos: ampolla intraepitelial con espongiosis eosinófila. En el suelo ampollar se observan células del estrato basal pegadas al corion, dispuestas como "losetas de cemento inglés" (fig. 21-7). Por citología exfoliativa, son típicas las células acantolíticas de Tzanck.
3. Criterios inmunopatológicos: la inmunofluorescencia directa resulta positiva en el 100% de los casos para IgG con un patrón de fijación epitelial reticular en forma de malla. También pueden demostrarse IgG y C3. La inmunofluorescencia indirecta es positiva en el 85% de los casos para IgG.

### Tratamiento

El objetivo es abortar los brotes de actividad lo más temprano posible. Los casos graves, con gran afectación de la mucosa y la piel, se deben tratar bajo control hospitalario.

**Corticoides orales:** antes de la existencia de los corticoides, la mortalidad del pénfigo era del 90%. Constituyen el tratamiento de primera elección. Se utilizan dosis de 1-3 mg de prednisona oral por kilo de peso y día, según la gravedad del cuadro, durante 6-10 semanas. Cuando el brote remite, se reducen las dosis en forma paulatina hasta llegar a un mantenimiento de 10-40 mg cada 48 horas. Si es posible, se suspende la corticoterapia o se mantiene con una dosis mínima para evitar la recidiva. Los corticoides administrados durante períodos prolongados producen múltiples efectos secundarios (osteoporosis, úlcera péptica, hiperglucemia, hipertensión, edema, euforia, psicosis, miopatía, miastenia gravis, predisposición a infecciones, etc.).

**Inmunosupresores:** se utilizan con el fin de reducir la dosis de corticoides o cuando el paciente no tolera el tratamiento con éstos. Se utilizan metotrexato, ciclofosfamida 100 mg/d, azatioprina 1-2 mg/kg/d (debe efectuarse la determinación de la enzima tiopurina metiltransferasa ya que de su actividad dependen la eficacia y los efectos secundarios). Otros: el clorambucilo 0,1-0,15 mg/kg/d y la ciclosporina A en dosis de 5 a 8 mg/kg/d pueden controlar los brotes de pénfigo si se asocian con prednisona (sólo por períodos cortos debido a su nefrotoxicidad). También

se han utilizado mofetil micofenolato en dosis de 35-45 mg/kg/d (0,5-1 g 2 veces d), y sales de oro.

**Plasmáferesis:** en casos graves y ante falta de respuesta a la corticoterapia.

**Terapia de pulso:** combinación intravenosa de ciclofosfamida y dexametasona dosis altas.

En las lesiones remanentes orales: infiltración perilesional de acetónido de triamcinolona o aplicación tópica de acetónido de triamcinolona al 0,1% o acetónido de fluocinolona al 0,05% o propionato de clobetasol en orabase en concentraciones del 0,05% al 0,1%.

**Medidas generales:**

- Analgésicos y antisépticos. Dieta blanda y lidocaína viscosa antes de las comidas cuando haya lesiones que impidan comer.
- En los pacientes que reciben corticoides durante mucho tiempo, se requieren medidas antimicóticas y prevención de la osteoporosis.
- Lesiones de la piel: cuidados tópicos con sustancias astringentes.
- El pénfigo es una enfermedad grave y de larga evolución. Los pacientes requieren control periódico.

### PENFIGOIDE CICATRIZAL

#### Concepto

El penfigoide cicatrizal es una enfermedad ampollar mucocutánea crónica, de carácter benigno, con ausencia histológica de acantólisis. Se clasifica entre las enfermedades ampollares subepiteliales de base inmunológica junto con el penfigoide ampollar, el herpes gestationis, la enfermedad IgA lineal, la epidermolísis ampollar adquirida y el lupus eritematoso sistémico ampollar.

Es propia del adulto de entre cuarenta y setenta años, aunque también puede afectar a sujetos jóvenes. Tiene mayor prevalencia en la mujer que en el varón, en una proporción de tres-ocho a uno.

#### Etiopatogenia

La etiología de esta enfermedad se desconoce, pero en su patogenia participan reacciones antígeno-anticuerpo. Existen dos tipos principales de penfigoides: el penfigoide ampollar, con lesiones predominantes en la piel, y el cicatrizal, propio de las mucosas. Muchos autores los consideran la misma entidad, dado que el mecanismo patogénico de producción de ampollas es similar. La diferencia entre ambos estriba en la forma de expresión clínica (lugar y frecuencia de las reacciones antígeno-anticuerpo). La forma cicatrizal oral se ha relacionado con HLA B-12 y con el alelo DQ B1 0301 y la forma ampollar, con HLA DR 5.

En estas enfermedades se han hallado anticuerpos circulantes contra los siguientes antígenos:

- Antígeno 1 del penfigoide ampollar (Ag BP 230), que es una desmoplacina del hemidesmosoma.
- Antígeno 2 del penfigoide ampollar (Ag BP 180), situado en la lámina lúcida.
- Antígeno laminina 5, situado en la lámina lúcida.





Fig. 21-8. Penfigoide cicatrizal.

Este último antígeno es propio del penfigoide cicatrizal, es decir que en el penfigoide cicatrizal se encuentran anticuerpos circulantes contra los antígenos 1 y 2 del penfigoide ampollar y además anticuerpos contra lamina 5. Estas reacciones Ag-Ac producen activación del complemento con quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos que liberan proteasas. El resultado final es la alteración de la unión epitelio-conjuntiva en la lámina lúcida con aparición de ampollas subepiteliales. Los roces y los traumatismos favorecerían esta aparición.

### Clínica

Desde el punto de vista clínico, el penfigoide cicatrizal evoluciona con pocos síntomas y en forma crónica y muy lenta con brotes de ampollas de base eritematosa. Los lugares de localización más frecuentes son el paladar (fig. 21-8) y la encía en la forma de gingivitis eritematosa descamativa (fig. 21-9).

No suele localizarse en la lengua y en general las lesiones no son tan simétricas y bilaterales como sucede en el pénfigo. En la ruptura temprana, las ampollas dejan techos flácidos (fig. 21-10) y un piso sangrante con escozor o dolor al ingerir alimentos ácidos o salados. Las ampollas suelen resolverse sin cicatriz, pero cuando se produce la lesión reiterada en un mismo lugar pueden



Fig. 21-10. Al romperse el techo ampollar muestra un piso sangrante.

originar cicatriz; las sinequias en la boca, aunque raras, pueden manifestarse en el surco vestibular. El 10% a 30% de los casos orales evolucionan con sinequias conjuntivales (simbléfaron) que a la larga comprometen la visión (fig. 21-11).

Pueden presentarse lesiones en otras mucosas y las ampollas en la piel son raras, en contra de lo que sucede en el penfigoide ampollar.

El penfigoide cicatrizal presenta una evolución caprichosa en ocasiones, pero suele mantenerse lenta y progresiva con remisiones y exacerbaciones espontáneas.

El estado general suele ser bueno y se han descrito remisiones en algunos casos.

### Diagnóstico

- 1) Criterios clínicos: evolución crónica y descamación en láminas con sangrado (signo de la erina). Es posible provocar ampollas hemáticas sobre la mucosa (signo del instrumento romo).
- 2) Criterios histopatológicos: ampolla subepitelial con techo de epitelio intacto y algún eosinófilo en el corion e infiltrado inflamatorio crónico inespecífico (fig. 21-12).
- 3) Criterios inmunopatológicos: la inmunofluorescencia directa es positiva en el 96% de los casos para IgG con un patrón de fijación lineal que sigue el trayecto de la



Fig. 21-9. Gingivitis eritematosa descamativa.



Fig. 21-11. Sinequias conjuntivales.

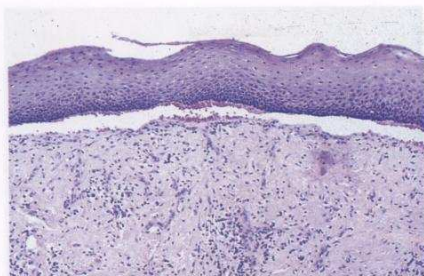


Fig. 21-12. Ampolla subepitelial con techo de epitelio intacto e infiltrado inespecífico.

membrana basal. En un porcentaje menor es positiva para C3, IgM e IgA (fig. 21-13). La inmunofluorescencia indirecta resulta menos válida para el diagnóstico. Con excepción de los casos de ceguera, el pronóstico es bueno.

### Tratamiento

Los factores que deben tenerse en cuenta para el tratamiento son localización, gravedad y rapidez en la progresión de la enfermedad (cuadro 21-1).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el cuadro 21-2 se presenta un resumen útil para el diagnóstico diferencial de las distintas enfermedades vesiculoampolares de la mucosa bucal.

#### Cuadro 21-1. Tratamiento de acuerdo con las características de la enfermedad

Pacientes de alto riesgo Localización ocular, genital, esófago y nasofaringe, rápida	Paciente de bajo riesgo Sólo mucosa oral y/o piel
Prednisona 1,5 mg/kg/d y ciclofosfamida (1-2 mg/kg/d) por vía intravenosa Si no se tolera la ciclofosfamida se utiliza azatioprina (1-2 mg/kg/d) Cuando se controla la enfermedad: reducir la dosis de corticoides lentamente, mientras que el régimen inmunosupresor se debe mantener durante más tiempo	Corticoides de potencia moderada o alta Acetónido de triamcinolona al 0,1% o acetónido de fluocinolona al 0,05% o propionato de clobetasol en orabase en concentraciones del 0,05% al 0,1% aplicados 3-4 veces por día. Se pueden emplear férulas para mejorar el contacto de la medicación con las lesiones. También en colutorio cuando las lesiones aparezcan en varias localizaciones orales
Otra alternativa: dapsona (50-200 mg/d) durante 12 semanas	Tetraciclina 1-2 g/d y nicotinamida 2-2,5 g/d
Inmunoglobulina: intravenosa (terapia resistente, enfermedad ocular)	Si no se obtiene respuesta, se debe iniciar tratamiento con dapsona (50-200 mg/d) Control hematológico (función hepática y renal) y control neurológico
Observaciones: en los pacientes que reciben durante mucho tiempo prednisona y tratamiento inmunosupresor se requieren medidas antimicóticas y prevención de la osteoporosis	Otra alternativa: prednisona (0,5 mg/kg con dosis bajas de azatioprina (100 mg/d) o sin ésta Si no se controla la enfermedad oral grave, se requieren dosis altas de prednisona con inmunosupresor o sin él

#### Cuadro 21-2. Diagnóstico diferencial de las distintas enfermedades vesiculoampolares de la mucosa bucal

	Por agente mecánico físico o químico	Por microorganismo	Por trastorno inmunológico o del desarrollo
Antecedentes	Relación causa-efecto	Primoinfección sin antecedentes Recidiva: brotes agudos previos	Brotes de lesiones o vesículas Cronicidad: recidivante
Clínica: características generales	Una o pocas lesiones En lesión facticia se repite la localización	Lesión pequeña (vesícula a tensión) Aparecen donde hay microorganismos o derivados (vesícula citolítica neta); donde no los hay, la mucosa o la piel son normales	Lesión grande (ampolla) en cualquier localización. Con límites poco precisos; la alteración en la cohesión intraepitelial o subepitelial suele ser difusa
Características particulares	Eliminada la causa, las lesiones se curan	Al romperse la vesícula íntegra, la lesión "llora" (aparece líquido seroso altamente infectivo)	Provocación de la luxación de tejido instrumentalmente: a) Maniobra de la erina b) Maniobra del instrumento romo
Exámenes complementarios	Negativos	Análisis de sangre y orina Histopatología Citopatología Inmunopatología Bacteriología Detección de ácidos nucleicos	Análisis de sangre y orina Histopatología Citología Inmunopatología Genética (en trastorno del desarrollo)



**Cuadro 21-3. Diagnóstico diferencial entre las distintas enfermedades de base inmunológica que originan gingivitis eritematodescamativa**

	Eritema multiforme	Pénfigo vulgar	Pénfigo cicatrizal	Liquen plano
Frecuencia	3º	4º	2º	1º
Generalidades	Agudo Síntomas: ++++	Crónico con brotes Síntomas: +++	Crónico con brotes Síntomas: +	Crónico con brotes Síntomas: ++

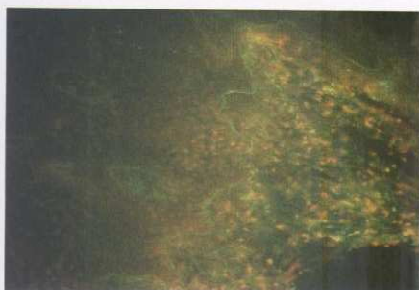


Fig. 21-13. Inmunofluorescencia que demuestra depósito de inmunoglobulina A en la interfaz epitelio-conjuntiva.

En el cuadro 21-3 se resume el diagnóstico diferencial de las enfermedades de base inmunológica más frecuentes que originan gingivitis eritematodescamativa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anhalt GJ. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *JAAD* 1999;40:763-6.  
 Bermejo A, López P. Diagnóstico de las enfermedades vesiculares y

ampollares de la mucosa bucal: desórdenes de la cohesión intraepitelial y de la unión epitelio-conectiva. *Medicina Oral* 1996;1:24-43.

- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-9.  
 Davenport S, Chen SY, Miller AS. Pemphigus vulgaris: clinicopathologic review of 33 cases in the oral cavity. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:85-90.  
 Mignogna MD, Lo Muzio L, Mignogna RE, Carbone R, Ruoppo E, Bucci E. Oral pemphigus: long term behaviour and clinical response to treatment with deflazacortin sixteen cases. *J Oral Pathol Med* 2000;29:145-52.  
 Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:349-55.  
 Scully C, Carozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid, a heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:56-68.  
 Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397-408.  
 Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol*. 2005;23:301-6.  
 Weinberg MA, Insler MS, Campen RR. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:517-34.  
 Williams DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. *J Oral Pathol Med* 1990;19:16-23.

## Enfermedades inmunológicas y del tejido conjuntivo con repercusión orofacial

Antonio Bascones Martínez y Ana Carrillo de Albornoz Sainz

### ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOLÓGICAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo, también denominadas conjuntivopatías, constituyen un grupo de entidades nosológicas de carácter sistémico que presentan una tendencia acentuada a la afectación dermatológica y musculoesquelética. Pertenecen a las enfermedades reumáticas y se caracterizan por su patogenia de naturaleza autoinmune, su evolución insidiosa y su amplia variabilidad y gravedad clínica.

#### LUPUS ERITEMATOSO

El lupus eritematoso es una enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo que se desarrolla como consecuencia de alteraciones de causa desconocida en la homeostasis del sistema inmunitario. El depósito patológico de autoanticuerpos e inmunocomplejos provoca las lesiones tisulares. La gravedad del cuadro clínico depende de los órganos blanco implicados, así como del grado de agresividad inflamatoria. Se trata de un proceso crónico que evoluciona en brotes, con periodos alternativos de remisión y exacerbación.

En las formas leves, la enfermedad puede permanecer limitada a las lesiones dermatológicas y representa la forma localizada de la enfermedad. Por el contrario, la forma grave de este cuadro patológico, el lupus eritematoso sistémico (LES), puede afectar cualquier órgano o sistema de la economía o bien adoptar un carácter multisistémico.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad es variable; afecta a 40 de cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos, Asia y el norte de Europa, con una incidencia mayor en la población hispana y afroamericana. En el 90% de los casos, el LES afecta a mujeres en edad fértil, mientras que en las formas de presentación dermatológica, la proporción hombre-mujer es de 1:2, con preferencia en edades comprendidas entre los 25 y los 45 años.

#### Etiopatogenia

El lupus eritematoso se desarrolla como consecuencia de la lesión tisular inducida por la alteración en la inmunoregulación subyacente. La hiperactividad policlonal de autoanticuerpos, sobre todo IgG, contra antígenos autólogos, así como el depósito de inmunocomplejos, favorece la activación del complemento, la liberación de factores quimiotácticos y la infiltración de mediadores inflamatorios en las zonas blanco (cuadro 22-1).

Los antígenos autólogos inductores de la reacción inflamatoria son múltiples e incluyen componentes intranucleares (DNA, ribonucleoproteínas, histonas, RNA, etc.) y antígenos de superficie de algunas células, como eritrocitos, plaquetas y linfocitos.

#### Clínica

##### Lupus eritematoso sistémico

La presentación clínica y la gravedad del cuadro varía ampliamente en función de los órganos afectados. Los síntomas generales de malestar, fatiga, fiebre y adelgazamiento son manifestaciones inespecíficas que afectan a la mayoría de los enfermos (cuadro 22-2).

#### Cuadro 22-1. Factores etiopatogénicos del lupus eritematoso

1. Susceptibilidad genética
  - Ligada principalmente a las clases II y III del complejo mayor de histocompatibilidad
2. Factores hormonales
  - Predominio en mujeres en edad fértil
3. Factores ambientales inductores
  - Exposición a la luz solar (fotosensibilidad)
  - Exposición a determinados metales pesados y compuestos químicos
  - Fármacos: procainamida, hidralazina



**Cuadro 22-2. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico**

Sistémicas	95%
Musculoesqueléticas	95%
Cutáneas	80%
Orales	40%
Hematológicas	85%
Neurológicas	60%
Cardiopulmonares	60%
Renales	50%
Gastrointestinales	45%
Trombosis	15%
Oculares	15%

**Lesiones cutáneas**

Su aparición es muy frecuente en la enfermedad lúpica y en algunas ocasiones constituyen la única manifestación de la enfermedad. Las lesiones son fotosensibles y aparecen principalmente en áreas con exposición previa a la luz solar. Pueden dividirse en tres tipos:

**Lupus eritematoso discoide (LED):** cursa con lesiones de larga evolución, en general limitadas al área facial, el cuero cabelludo y los pabellones auriculares. Las lesiones iniciales son placas eritematosas descamativas, que luego se transforman en áreas atróficas hipopigmentadas residuales, circunscritas por bordes eritematosos y sobre-elevados. Pueden provocar pérdida permanente de anejos y áreas de alopecia cicatrizal residual. El 90% de los enfermos que padecen LED evolucionan exclusivamente con lesiones mucocutáneas y no desarrollan LES (figs. 22-1 a 22-4).

**Lupus eritematoso cutáneo subagudo:** se presenta en forma de erupciones papuloesquamosas en la espalda, el tórax, los hombros y las superficies extensoras. Las lesiones papulosas tienden a confluir en grandes placas, con una evolución más favorable que las lesiones discoides. Alrededor del 50% de los pacientes que desarrollan estas lesiones padecen LES, aunque en general es poco agresivo.

**Lupus eritematoso cutáneo agudo:** suele estar relacionado con brotes de reactivación de un LES subyacente. Se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas



Fig. 22-1. Lesiones de lupus eritematoso discoide en las manos.

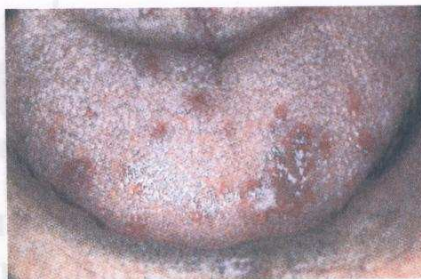


Fig. 22-2. Lesiones linguales de lupus eritematoso discoide.



Fig. 22-3. A y B. Lesiones labiales de lupus eritematoso discoide.



Fig. 22-4. Lesión en la mucosa yugal de lupus eritematoso discoide.

malares  
rística e  
de lesio  
las extre  
nes se r

**Lesione**

Las r  
tanto en  
nes se l  
la mucu  
llón lab

Lesid  
central e  
nas. La  
gía varí  
ros cam

Lesid  
estrías c

Lesid  
acompa  
reactiva  
mitadas  
de quer  
áreas hi  
vez, de  
LED, p

Ging  
lesiones  
que se c  
telio y c  
dual po  
con dol

Xero  
llo del :

Lesid  
cipalme  
de defi  
engrosa  
pueden  
lesione

**Histolo**

En e  
de la c  
paraqu  
estratos  
ca se ob  
C3 y C  
juntivo  
rio con  
neració

**Diagnó**

Para  
condici  
de los  
Americ

malares y nasales, que adopta una distribución característica en alas de mariposa. También puede acompañarse de lesiones descamativas en las superficies extensoras de las extremidades y la parte superior del tórax. Las lesiones se resuelven en varios días.

#### Lesiones en la cavidad oral

Las manifestaciones en la cavidad oral son frecuentes tanto en el LES como en las formas discoides. Las lesiones se localizan con preferencia en la parte posterior de la mucosa yugal, el paladar, el área gingival y el bermellón labial.

**Lesión intraoral discoide:** presenta un área atrófica central eritematosa rodeada de estrías radiales blanquecinas. La lesión es de larga evolución, aunque su morfología varía con el tiempo, en cuyo transcurso adopta ligeros cambios de coloración, tamaño y localización.

**Lesión intraoral discoide atípica:** se presenta con estrías crónicas blanquecinas sin área atrófica central.

**Lesiones intraorales no discoides:** por lo general acompañan al LE cutáneo subagudo y al LES en brotes de reactivación de la enfermedad. Se trata de lesiones autolimitadas y de carácter agudo que no presentan fenómenos de queratinización. Pueden presentarse en la forma de áreas hiperémicas, úlceras de fondo sanioso y, más rara vez, de forma ampollar. Si aparecen en el contexto de un LED, pueden significar una posible evolución al LES.

**Gingivitis descamativa crónica:** se caracteriza por lesiones vesiculoampolares en la encía libre y adherida, que se desprenden con rapidez por la descamación del epitelio y dejan una superficie hiperémica y eritematosa residual por exposición del corion subyacente. Evoluciona con dolor moderado-intenso. En general es infrecuente.

**Xerostomía:** el LE puede combinarse con el desarrollo del síndrome de Sjögren secundario.

**Lesiones labiales:** el labio lúpico se caracteriza principalmente por el signo de "invasión cutánea" (pérdida de definición del límite del labio con la piel) y por un engrosamiento asimétrico del bermellón labial. También pueden aparecer lesiones atróficas discoides, así como lesiones discoides atípicas.

#### Histología

En el estudio histopatológico de las lesiones discoides de la cavidad oral pueden apreciarse hiperqueratosis y paraqueratosis epitelial, junto con degeneración de los estratos basales del epitelio. En la unión epitelio-coriónica se observan depósitos inespecíficos de IgG, IgM, IgA, C3 y C4 mediante inmunofluorescencia. En el tejido conjuntivo subyacente se desarrolla un infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario, responsable de la degeneración de la sustancia intercelular.

#### Diagnóstico

Para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico es condición sine qua non la presencia de al menos cuatro de los once criterios descritos por la Asociación Americana de Reumatología (American College of

**Cuadro 22-3. Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico**

1. Rash malar	Eritema plano o sobrelevado en la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
2. Rash discoide	Placas sobrelevadas eritematosas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares. En ocasiones se observan cicatrices atróficas residuales
3. Fotosensibilidad	Rash cutáneo tras la exposición a la luz solar
4. Úlceras bucales	Desarrollo de úlceras orales y faríngeas diagnosticadas médicamente
5. Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis confirmadas mediante ECG o signos de derrame pericardio
7. Enfermedad renal	Proteinuria persistente o cilindros celulares
8. Enfermedad neurológica	Convulsiones o psicosis sin otra causa conocida
9. Enfermedad hematológica	Anemia, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia
10. Trastornos inmunitarios	Células LE positivas o anticuerpos anti-DNA o anticuerpos anti-Sm o pruebas falsas positivas para sífilis
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal de autoanticuerpos mediante inmunofluorescencia o técnica equivalente en ausencia de medicamentos inductores de la enfermedad

Rheumatology) (cuadro 22-3). La positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) constituye la mejor prueba de detección.

Para las formas mucocutáneas leves, los criterios clínicos, histológicos e inmunopatológicos orientan el diagnóstico.

#### Tratamiento

El tratamiento del LES es multidisciplinario y de carácter sintomático y paliativo, ya que no existe un tratamiento específico. Debido a la variabilidad clínica de presentación y a los diferentes grados de gravedad, el tratamiento debe considerarse en forma individual para cada paciente. Los tratamientos que se indican con más frecuencia, en forma aislada o en combinación, incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) e inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato) (cuadros 22-4 y 22-5).

#### ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

La esclerodermia es una conjuntivopatía de naturaleza autoinmune en la que se produce un incremento en la síntesis de colágeno y su posterior depósito sobre los tejidos afectados, que provocan la fibrosis de éstos. Afecta principalmente, en forma aislada o en conjunto, la piel, los vasos sanguíneos, el sistema musculoesquelético y los órganos internos, de ahí la gran variedad en la presentación clínica.



**Cuadro 22-4. Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo**

1. Tratamiento habitual
  - Fotoprotección
  - Corticoides tópicos
  - Antimaláricos
2. Tratamiento de resistencias
  - Corticoides sistémicos
  - Inmunosupresores
  - Sales de oro
  - Talidomida

Tiene una prevalencia aproximada de 20 a 75 casos por cada 100.000 habitantes y aparece con preferencia en mujeres en edad fértil, en especial de raza negra.

Se distinguen dos formas clínicas:

- La **esclerodermia localizada**, de afectación sólo cutánea, del tejido celular subcutáneo y muscular.
- La **esclerosis sistémica**, de compromiso dermatológico, vascular, musculoesquelético y visceral.

**Etiopatogenia**

La presencia de autoanticuerpos en los pacientes afectados indica la existencia de una anomalía inmunológica de naturaleza autoinmune. Aunque la noxa desencadenante se desconoce, se han propuesto varios factores causales predisponentes que pueden precipitar e iniciar la enfermedad:

- Susceptibilidad genética: los anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa I, característicos en la esclerosis sistémica, parecen estar relacionados con los alelos HLA-DQ.
- Factores ambientales: polvo de sílice, cloruro de polivinilo, resinas epoxi, hidrocarburos aromáticos, aceite de colza, L-triptófano.
- Medicamentos inductores: pentazocina, bleomicina y cisplatino.

En la patogenia de la esclerosis sistémica, caracterizada por la sobreproducción y la acumulación de colágeno y de otras proteínas de la matriz extracelular, intervienen

**Cuadro 22-5. Tratamiento odontológico**

1. Informe médico del estado del paciente
  - Estado general
  - Manifestaciones sistémicas
  - Perfil hematológico y de la coagulación
  - Tratamiento farmacológico e interacciones medicamentosas
2. Eliminación de irritantes: alcohol, tabaco, traumatismos mecánicos crónicos
3. Tratamiento de las lesiones orales con corticoides tópicos
4. Adopción de medidas adecuadas para procedimientos quirúrgicos y periodontales:
  - Profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana
  - Control de tiempos de coagulación para prevenir el riesgo de hemorragia

factores inmunitarios, lesiones vasculares y una hiperactivación de los fibroblastos. Los primeros cambios patológicos, mediados por citotoxicidad dependiente de autoanticuerpos, se observan en las células endoteliales y en la lámina basal de arteriolas y capilares. Se producen un engrosamiento de la íntima y la posterior obliteración de los vasos comprometidos, que deriva en una isquemia crónica. A posteriori, como consecuencia de la hiperactivación de los fibroblastos, se desencadenan reacciones proliferativas y fibróticas con el resultado de esclerosis intensa y no controlada de los órganos involucrados.

**Clínica**

El grado de afectación clínica varía en función del número de órganos afectados, de la agresividad del proceso y de la evolución de éste. El diagnóstico temprano del proceso facilita el manejo y el tratamiento, lo cual repercute en mejor calidad de vida y en menor gravedad evolutiva (cuadro 22-6).

**Cuadro 22-6. Clasificación de las formas clínicas**

<b>Esclerodermia localizada</b>		
Morfea	Localizada	Escasas placas esclerosantes con induración y posterior atrofia
	Generalizada	Diseminación cutánea de las lesiones localizadas
Esclerodermia lineal		Afectación preferente en la infancia
		Las lesiones siguen una distribución longitudinal
En golpe de sable		Variante de esclerodermia lineal en la cual la lesión se asienta en la región frontoparietal. Puede provocar hemitrofia facial (hemitrofia facial de Romberg)
<b>Esclerosis sistémica</b>		
Esclerodermia sistémica localizada		Progresión lenta. Fibrosis cutánea limitada a la parte distal de las extremidades y a la cara. Compromiso visceral tardío
		Fibrosis cutánea extensa
Esclerodermia sistémica difusa		Compromiso visceral precoz
		Mal pronóstico
Esclerosis sin esclerodermia		No hay afectación cutánea

**Morfea:** comienza con placas ovaladas, de 2 a 15 cm de diámetro, con hipopigmentación central y bordes eritematosos que circunscriben la lesión. En la evolución, el interior se transforma en un área de endurecimiento o esclerosis, que luego sufre atrofia, pérdida de anejos involucrados y cambios pigmentarios. La forma más frecuente es la **morfea localizada**, que evoluciona con escasas lesiones. La diseminación cutánea de estas lesiones sin afectación sistémica se denomina **morfea generalizada**.

**Esclerodermia lineal:** es otra forma limitada de la enfermedad en la cual las lesiones cutáneas se distribuyen en forma longitudinal hasta las capas profundas de la dermis. Por lo general se asientan sobre una extremidad y se asocian con limitación de la movilidad. Existe una forma clínica característica denominada "**esclerodermia en golpe de sable**", en la cual la lesión se asienta sobre la

región  
contrac  
cabellu  
atrófica  
acompa

Escler  
fenóme  
tomas p  
palidez  
principa  
al frío  
digital  
en cian  
sa. Por

La es  
esclero  
afecta a  
Present  
tiempo  
frecuen  
síndrom  
alteraci  
Telangi

En la  
rollo r  
ción vi  
fenóme  
cuerpo.  
En l  
afectaci  
matológ

**Manife**

Las r  
den afe  
manten  
fesion.

Labi  
recubre  
contrac  
rísticos  
principi  
fases av

Leng  
manifes  
de su m  
mástica

Muc  
fia y a  
aparece

Tejid  
to del  
riesgo r

Cari  
higiene  
vedad d

Xero  
o fibros  
los afe

a hiperac-  
bios pato-  
te de auto-  
liales y en  
ducen un  
eración de  
isquemia  
hiperacti-  
eacciones  
esclerosis  
rados.

cción del  
del pro-  
temprano  
lo cual  
gravedad

cas

on

siones

ancia

cción

l en la

egión

miatrotfia

mborg)

a limitad,

ades y a

rdio

5 cm de

riticma-

el inte-

esclero-

crados

a es la

siones.

cción

de la

ibuyen

la der-

ad y se

forma

ia en

bre la

región frontoparietal. Comienza con una induración y contracción cutánea homolateral sobre la frente y el cuero cabelludo, que posteriormente se transforma en una zona atrófica depresiva con alopecia cicatrizal residual. Puede acompañarse de alteraciones del tejido óseo subyacente.

**Esclerosis sistémica:** en la mayoría de los casos, el fenómeno de Raynaud constituye uno de los primeros síntomas previos al desarrollo de la enfermedad. Consiste en palidez súbita, reversible y episódica de las partes acras, principalmente de los dedos de la mano, tras la exposición al frío o al estrés emocional. Este episodio de isquemia digital indica un vasoespasmio, que pasa a transformarse en cianosis debido a la falta de oxígeno en la sangre venosa. Por último aparece rubor por hiperemia reactiva.

La **esclerosis sistémica localizada** se caracteriza por esclerodermia cutánea de evolución lenta que en general afecta a las partes distales de los miembros y la cara. Presenta afectación leve de órganos internos y largo tiempo de evolución previo al fenómeno de Raynaud. Es frecuente que se acompañe de las manifestaciones del síndrome CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones en la motilidad Esofágica, esclerodactilia y Telangiectasia). El autoanticuerpo marcador característico es el anticentómero.

En la **esclerosis sistémica difusa** se produce el desarrollo rápido de esclerodermia cutánea generalizada, afectación visceral grave, compromiso vascular importante y fenómeno de Raynaud de corta evolución. El autoanticuerpo más representativo es antipoliosomerasa I.

En la **esclerosis sistémica sin esclerodermia** hay afectación de órganos internos pero sin compromiso dermatológico.

### Manifestaciones orofaciales

Las manifestaciones clínicas de la esclerodermia pueden afectar la cavidad oral y dificultar la higiene y el mantenimiento del paciente, así como el tratamiento profesional. Las afecciones más frecuentes son:

**Labios:** el bermellón labial se adelgaza y la piel que lo recubre se torna fina, rígida y atrófica. Se produce una contracción del tejido peribucal y aparecen los característicos surcos radiales en torno del orificio bucal. Al principio puede haber dificultad en la apertura bucal y en fases avanzadas puede derivar en microstomía.

**Lengua:** la esclerodermia o endurecimiento lingual es la manifestación oral más común. Provoca la disminución de su movilidad, con dificultades para la deglución, la masticación y el habla.

**Mucosa:** su afectación puede derivar en fibrosis, atrofia y adherencia a planos profundos. También pueden aparecer telangiectasias y fenómenos de calcinosis.

**Tejidos periodontales:** puede producir ensanchamiento del ligamento periodontal, recesiones gingivales y un riesgo mayor de desarrollo de afecciones periodontales.

**Caries:** debido a la xerostomía y a la dificultad en la higiene se produce un incremento en la incidencia y gravedad del ataque carioso.

**Xerostomía:** el compromiso de las glándulas salivales o fibrosis intraglandular secundaria aparece en el 70% de los afectados.

**Resorción ósea:** si hay afectación ósea, puede producirse la resorción del ángulo de la mandíbula, el cóndilo, la apófisis coronoides y del borde posterior de la rama mandibular. En casos extremos representa un factor de riesgo de fractura mandibular frente a traumatismos de baja intensidad.

### Neuralgia del trigémino y neuropatía periférica

**Musculatura perioral:** su afectación puede provocar dificultad funcional, limitación de la motricidad mandibular y movimientos dentarios.

### Diagnóstico

Según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, es necesaria la presencia de un criterio mayor o bien dos o más criterios menores para establecer el diagnóstico de esclerodermia sistémica (cuadro 22-7).

**Cuadro 22-7. Criterios diagnósticos en la esclerodermia sistémica**

Criterio mayor	Criterios menores
Esclerodermia proximal	Esclerodactilia
	Cicatrices digitales o pérdida parcial del pulpejo de los dedos
	Fibrosis pulmonar basal bilateral

### Pronóstico

La evolución de la esclerodermia sistémica es variable según los distintos cuadros clínicos. La esclerodermia localizada en general presenta buen pronóstico, con excepción de algunos casos que desarrollan hipertensión pulmonar y cirrosis biliar. Las formas generalizadas tienen peor pronóstico, habitualmente por falla renal, cardíaca o pulmonar.

### Tratamiento

El tratamiento es de carácter sintomático y paliativo en función de los órganos comprometidos, ya que no existe terapia resolutoria específica (cuadro 22-8). Se deben adoptar medidas generales, como fisioterapia y rehabilitación. Para prevenir el fenómeno de Raynaud deben evitarse la exposición al frío y las situaciones estresantes.

**Cuadro 22-8. Consideraciones en el tratamiento odontológico**

- Control de la placa bacteriana para prevenir la aparición de caries y de enfermedad periodontal
- Rehabilitación y mecanoterapia para tratar de incrementar la apertura bucal. En casos extremos, recurrir a la intervención quirúrgica
- Evaluar la xerostomía por si fuere necesario el uso de saliva artificial
- Antibióticoterapia previa a las intervenciones para evitar bacteriemias
- Seleccionar fármacos y ajustar dosis si hay afectación renal



## DERMATOMIOSITIS

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria crónica, degenerativa e idiopática de carácter autoinmune. Afecta la musculatura esquelética y se acompaña de manifestaciones dermatológicas características. Provoca debilidad y fatiga de los músculos involucrados, así como fibrosis y atrofia en casos avanzados. Recibe el nombre de polimiositis cuando no hay compromiso cutáneo.

En ocasiones se asocia con otras enfermedades del tejido conectivo y, con menos frecuencia, con neoplasias malignas.

La dermatomiositis es una enfermedad infrecuente, con una prevalencia de 2-5 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia anual de cinco casos por millón. Es más habitual en mujeres y durante la infancia o en la quinta década de la vida, aunque puede manifestarse en ambos sexos y a cualquier edad.

### Etiopatogenia

Al igual que el resto de enfermedades autoinmunes, la etiología de la enfermedad no se conoce. Se relaciona con la existencia de una predisposición genética que codifica una respuesta inmunitaria aberrante ante determinados estímulos. Es de carácter hereditario y se asocia con los alelos HLA-DR3 y HLA-DRw52. Factores ambientales externos, como determinados virus, también son capaces de desencadenar la reacción autolesiva, tal vez mediante un mecanismo de reacción cruzada.

La patogenia de la dermatomiositis está vinculada con el depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos intramusculares y la posterior citotoxicidad de la fibra muscular mediada por autoanticuerpos.

### Clínica

**Lesiones musculares:** la musculatura estriada de la cintura pelviana-escapular suele ser la más afectada. Los pacientes suelen referir debilidad y fatiga que les dificultan actividades básicas, como incorporarse o subir escaleras. La afectación muscular puede ser progresiva, con compromiso de otros grupos musculares, y provocar manifestaciones secundarias como disfagia, disfonía, dificultad respiratoria y alteraciones cardíacas. También puede acompañarse de artralgias y del fenómeno de Raynaud. En etapas avanzadas de la enfermedad pueden observarse con disminución de los reflejos osteotendinosos, pérdida progresiva de la potencia muscular, alteraciones funcionales y atrofia (cuadro 22-9).

**Alteraciones cutáneas:** una de las manifestaciones más frecuentes es la coloración púrpura-azulada de los párpados superiores (**eritema en heliotropo**) y el edema periorbitario, con fotosensibilidad acentuada. También son frecuentes las placas descamativas eritematosas en la cara anterior del tórax y en las superficies de extensión de las extremidades. La aparición de placas y pápulas sobre las superficies extensoras de las articulaciones constituye el patognomónico **signo de Grotton**. En los casos de larga evolución, la aparición de áreas hipopigmentadas e hiperpigmentadas alternadas con telangiectasias importantes y atrofia leve se denomina **poiquilodermia**.

### Cuadro 22-9. Diagnóstico de polimiositis/dermatomiositis

1. Erupción dermatológica típica	Eritema en heliotropo Pápulas de Grotton
2. Debilidad muscular simétrica proximal	Afección de las cinturas pélvica y escapular En casos prolongados, debilidad distal
3. Elevación sérica de las enzimas musculares	CPK, LDH, GOT, GPT y aldolasa
4. Alteraciones electromiográficas	Signos de miopatía
5. Biopsia muscular positiva	Fibras musculares degeneradas y necróticas junto con infiltrado inflamatorio fibrilar y perivascular

Criterio 1 imprescindible para diagnóstico de dermatomiositis

PM/DM definitiva: cuatro criterios

PM/DM probable: tres criterios

PM/DM posible: dos criterios

PM, polimiositis; DM, dermatomiositis.

### Manifestaciones orales inespecíficas:

- Gingivitis, telangiectasias gingivales.
- Glositis.
- Erosiones labiales y palatinas.
- Úlceras, erosiones, áreas eritematosas y telangiectasias en la mucosa yugal.
- Retraso en la exfoliación de los dientes deciduos por alteraciones en la resorción radicular.
- Xerostomía.

### Pronóstico

La mayor parte de los pacientes responden en forma adecuada al tratamiento, con una supervivencia a los cinco años del 75%. La mortalidad es más elevada cuando se asocia con tumores malignos. Alrededor de la mitad de los enfermos pueden recuperarse y suspender el tratamiento a los cinco años.

### Tratamiento

Se deben adoptar medidas generales, que incluyen fotoprotección, fisioterapia, rehabilitación y ejercicio moderado, así como reposo en las fases agudas de la enfermedad. La mayoría de los enfermos responden a la administración de glucocorticoides. En general se instituye un tratamiento inicial con dosis altas o moderadas de prednisona, que luego se reducen para atenuar los efectos secundarios de la medicación. En casos rebeldes en los que no se logra el control de la enfermedad se asocia el uso de inmunosupresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina o inmunoglobulina intravenosa. Para el tratamiento de las lesiones orales suelen ser útiles los corticoides tópicos.

### SÍNDROME DE BEHÇET

Se trata de una afección multiorgánica de naturaleza inflamatoria que se desarrolla como consecuencia de una

vasculitis  
principa  
rrentes,  
Con me  
so, el tr  
laciones  
órgano.  
Se co  
por su  
Mediter  
los Esta  
La et  
cen sin  
autoimn  
también  
dad, de  
se ha d

### Clínica

Úlce  
vantes  
caracte  
menud  
Pueder  
menor  
doloro  
triz y  
mucos  
la más  
3 cm.  
blande  
les. L  
úlceras  
gêneas

vasculitis recurrente de evolución crónica. Se destaca principalmente por la presencia de úlceras orales recurrentes, úlceras genitales, uveítis y lesiones cutáneas. Con menos frecuencia, puede afectar el sistema nervioso, el tracto gastrointestinal y los grandes vasos y articulaciones, aunque tiene el potencial de afectar cualquier órgano.

Se conoce como la "enfermedad de la ruta de la seda", por su destacada prevalencia en el área oriental del Mediterráneo y Japón (1:10.000) respecto de Europa y los Estados Unidos (1:500.000).

La etiología y la patogenia de este síndrome permanecen sin esclarecer, aunque se aboga por una naturaleza autoinmune. Factores genéticos de transmisión familiar también parecen contribuir a la expresión de la enfermedad, debido a que en un elevado porcentaje de pacientes se ha detectado el alelo HLA B5.

### Clínica

**Úlceras orales:** la presencia de úlceras aftosas recidivantes es imprescindible para el diagnóstico. Son la característica más representativa de la enfermedad y a menudo aparecen como la primera manifestación. Pueden ser menores, mayores o herpetiformes. La forma menor se caracteriza por úlceras redondas u ovaladas dolorosas de menos de 5 mm, que evolucionan sin cicatriz y se asientan con preferencia sobre los labios, la mucosa yugal y el suelo de la boca. La forma mayor es la más grave y las lesiones alcanzan diámetros de hasta 3 cm. Se asientan sobre el bermellón labial, el paladar blando y la orofaringe y pueden dejar cicatrices residuales. La variedad herpetiforme se presenta con múltiples úlceras de pequeño tamaño distribuidas de forma homogénea por la cavidad oral (figs. 22-5 y 22-6).



Fig. 22-5. Ausencia de úvula y múltiples cicatrices residuales secundarias en paladar de Behçet. (Cortesía del Dr. González Molés.)

**Úlceras genitales:** las úlceras genitales se asemejan a sus contrapartes orales, aunque se resuelven con cicatriz. En la mujer aparecen en la vulva y la vagina, mientras que en el hombre se localizan en el escroto, el pene y el área perianal. Las úlceras orales y genitales recurrentes pueden ser la única manifestación de la enfermedad en mujeres jóvenes, aunque a posteriori van apareciendo nuevas manifestaciones.

**Lesiones oculares:** el compromiso ocular es la causa principal de morbilidad y de complicaciones, debido a que puede evolucionar a la ceguera. La lesión más relevante es la uveítis posterior. El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la pérdida de la visión es de alrededor de cinco años.

**Manifestaciones cutáneas:** las lesiones más frecuentes son la foliculitis, el eritema nudoso y las erupciones papulopustulares similares al acné. La hiperreactividad cutánea inespecífica a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia) constituyen una manifestación específica del síndrome.

### Diagnóstico

Se basa en la presentación de determinados criterios clínicos consensuados debido a la ausencia de pruebas de laboratorio patognomónicas (cuadro 22-10). La reactividad inflamatoria a la prueba de patergia contribuye a la confirmación del diagnóstico.

### Tratamiento

El tratamiento general es sintomático y adecuado a la gravedad de los órganos o sistemas afectados. Las úlceras orales mejoran con la aplicación local de corticoides tópicos. Los tratamientos anti-TNF- $\alpha$  de empleo reciente en la artritis reumatoidea son útiles en esta enfermedad.

### GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Es una enfermedad multisistémica, que histopatológicamente se caracteriza por vasculitis granulomatosa necrosante de los vasos de calibre reducido, con afecta-



Fig. 22-6. Úlcera labial en el síndrome de Behçet.



- Fármacos que incrementen la secreción salival (pilocarpina, bromexina, betanecol).

En los pacientes que no responden al tratamiento con sialagogos se pueden utilizar sustitutos salivales o salivas artificiales a base de glucoproteínas, mucina o soluciones enzimáticas.

Son aconsejables, además, medidas preventivas dietéticas e higiénicas para reducir la incidencia de caries, hidratación adecuada y revisiones periódicas.

## ARTRITIS REUMATOIDEA

Se trata de una enfermedad degenerativa de naturaleza autoinmune, cuya característica principal es la sinovitis persistente de las articulaciones periféricas. La inflamación sinovial crónica provoca como consecuencia erosiones óseas, destrucciones cartilaginosas e incluso deformidades articulares en fases avanzadas. En general hay afectación poliarticular simétrica, principalmente de las manos, las rodillas y los pies, que provocan dolor e incapacidad funcional en grado variable de las articulaciones comprometidas. En ocasiones se acompaña de manifestaciones extraarticulares, como vasculitis, alteraciones cardiopulmonares y osteoporosis secundaria (cuadro 22-12).

**Cuadro 22-12. Manifestaciones orales de la artritis reumatoidea**

- Afectación de la ATM. Erosiones condilares que provocan la disminución en el rango de movimiento mandibular acompañado de sintomatología dolorosa
- Síndrome de Sjögren secundario
- Enfermedad periodontal
- Micrognatia asociada con artritis reumatoidea juvenil

El diagnóstico es en esencial clínico, junto con la detección de concentraciones séricas anormales de factor reumatoideo y alteraciones radiológicas compatibles. El tratamiento médico básico para casos leves consiste en antiinflamatorios no esteroideos (AINE), seguidos de glucocorticoides, antirreumáticos e inmunosupresores para casos agresivos. La reciente terapia con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (antiTNF- $\alpha$ ) ha demostrado que es eficaz para modificar la evolución de la enfermedad e incluso retrasar el daño estructural.

## SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad autoinmune multisistémica, que se caracteriza por la formación de granulomas epitelioides no caseificantes como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada de predominio mononuclear liderada por linfocitos T helper. Puede afectar cualquier parte de la economía, aunque su localización preferente es pulmonar y, en segundo término, dermatológica, ocular y linfática.

La presentación habitual es la de un proceso agudo autolimitado, aunque en ocasiones se instaura en forma

insidiosa y con evolución crónica. Afecta con preferencia a adultos jóvenes y su prevalencia en mujeres es ligeramente superior.

La clínica es variable en función de los órganos afectados y de la agresividad del proceso, aunque la mayoría de los pacientes desarrollan sintomatología referida al aparato respiratorio. Las lesiones cutáneas más frecuentes son el eritema nudoso, los nódulos subcutáneos, las lesiones violáceas induradas conocidas como lupus pernio y las erupciones maculopapulosas.

Las manifestaciones orales son muy escasas, aunque pueden asentarse en la mucosa, el suelo de la boca, la lengua, los labios, el paladar y los maxilares. Se presentan en la forma de nódulos submucosos o bien como erosiones papulares. Los tejidos duros también pueden presentar múltiples nódulos, que radiográficamente se visualizan como lesiones radiolúcidas de bordes mal definidos. Por el contrario, la afectación parotídea es frecuente, con xerostomía secundaria.

El diagnóstico se basa en la combinación de las manifestaciones clínicas, junto con los hallazgos histológicos y radiográficos compatibles. En ocasiones es complicado, debido a que la enfermedad puede instaurarse en múltiples localizaciones del organismo y presentar así un amplio abanico de posibilidades en lo que al diagnóstico diferencial se refiere.

El tratamiento básico, al igual que el resto de las enfermedades autoinmunes, es la administración de glucocorticoides.

## OTRAS AFECIONES QUE INVOLUCRAN EL TEJIDO CONJUNTIVO

### SÍNDROME DE GOLTZ-GORLIN

Es una genodermatosis infrecuente, también conocida como hipoplasia dérmica focal. Se trata de un trastorno genético de afectación multiorgánica, que presenta displasias en los tejidos de origen ectodérmico y mesodérmico. Se caracteriza principalmente por una florida clínica dermatológica, junto con manifestaciones óseas, oculares y dentarias.

Se cree que se transmite en forma dominante ligada al cromosoma X y es letal para los varones. Es probable que los casos descritos en el sexo masculino, alrededor del 10%, se deban a neomutaciones.

### Clínica

Las manifestaciones cutáneas en general están presentes desde el nacimiento. Son características la atrofia y la hiperpigmentación lineal de la piel siguiendo las líneas de Blaschko, aunque también pueden aparecer lesiones reticulares, hernias de grasa, telangiectasias, máculas hipopigmentadas, alopecia difusa y atrofia ungular.

Las deformidades esqueléticas también son frecuentes, como sindactilia, polidactilia, asimetría facial, escoliosis, espina bífida y manos o pies en pinza de cangrejo. Entre las afecciones oculares se destacan el estrabismo, la microftalmía, la anoftalmía y la ceguera. Otros posi-

bles tras estatura.

En la Los dientes, retrasos, lesiones renciales c verdaderas. Otros ha trofia gir

### Tratami

El trat malforma nado por

### EPIDE

Se dis forma ha autoinm

### Epiderm

Se tra base gen ampollas. La enfermi miento o diagnósi tidas (fig En fun lesión, se Epide formació mayor p las lesio consecue 5 y 14, la debilitan de la vari tación de



Fig. 2



referencia  
es ligera-

nos afec-  
mayoría  
ferida al  
frecuen-  
meos, las  
pus per-

aunque  
boca, la  
presen-  
como cro-  
den pre-  
ente se  
des mal  
a es fre-

as mani-  
cológicos  
complica-  
arse en  
ar así un  
gnóstico

as enfer-  
ucocor-

EL

onocida  
astorno  
displa-  
érmico.  
ca der-  
lares y

gada al  
probable  
ededor

presen-  
fia y la  
líneas  
siones  
áculos  
ecuen-  
esco-  
grejo,  
ismo,  
posi-

bles trastornos asociados son retraso psicomotor, baja estatura, sordera, anomalías renales, etc.

En la cavidad oral se destacan múltiples anomalías. Los dientes pueden sufrir hipoplasias, displasias, agenesias, microdoncias, taurodontismos, maloclusiones y retrasos en la erupción. En la mucosa suelen aparecer lesiones papilomatosas que plantean el diagnóstico diferencial con los papilomas y los condilomas acuminados verdaderos producidos por el papilomavirus humano. Otros hallazgos frecuentes son el paladar ojival, la hipertrofia gingival y anomalías en los frenillos.

### Tratamiento

El tratamiento es sintomático y multidisciplinario de las malformaciones desarrolladas. El pronóstico está determinado por la cuantía y la gravedad de las manifestaciones.

## EPIDERMÓLISIS AMPOLLAR

Se distinguen dos tipos etiopatogénicos diferentes: la forma hereditaria y la forma adquirida, de naturaleza autoinmune.

### Epidermólisis ampollar hereditaria

Se trata de un conjunto de trastornos ampollares de base genética, que se caracterizan por la formación de ampollas mucocutáneas ante roces o traumatismos leves. La enfermedad por lo general se manifiesta desde el nacimiento o en la infancia, aunque las formas leves pueden diagnosticarse en la edad adulta o incluso pasar inadvertidas (figs. 22-11 a 22-13).

En función del plano histológico en el que se asiente la lesión, se diferencian tres subtipos:

**Epidermólisis ampollar simple:** se caracteriza por la formación de ampollas intraepidérmicas. Es la forma de mayor prevalencia y de mejor pronóstico, debido a que las lesiones se resuelven sin cicatriz. Se desarrolla como consecuencia de una mutación genética en las queratinas 5 y 14, la cual da lugar a desmosomas defectuosos que debilitan la unión entre los queratinocitos. A excepción de la variante de Dowling-Meara o herpetiforme, la afectación de la mucosa oral es ocasional.



Fig. 22-11. Epidermólisis ampollar distrófica en las manos.



Fig. 22-12. Epidermólisis ampollar distrófica en la superficie lingual.



Fig. 22-13. Epidermólisis ampollar distrófica facial.

**Epidermólisis ampollar de la unión o juntural:** consiste en la formación de ampollas localizadas entre la lámina lúcida y la lámina densa de la membrana basal, como consecuencia de la síntesis de hemidesmosomas aberrantes. Presenta lesiones cutáneas, erosiones periorificiales e hipoplasias del esmalte. Las manifestaciones en la mucosa oral son escasas, aunque cicatrizan con atrofia residual.

**Epidermólisis ampollar distrófica:** se caracteriza por la formación de ampollas entre la lámina basal y el corion subyacente, que luego evolucionan con cicatrices atroficas. Se asocia con mutaciones que involucran al colágeno tipo VII y generan anomalías en las fibrillas de anclaje al tejido conjuntivo. Evoluciona con manifestaciones orales, como anquiloglosia, microstomía, caries rampante y quistes de millium. En la variante grave recesiva de Hallopeau-Siemens se producen lesiones cicatrizales cutáneas importantes, sindactilias, afectación de las uñas y los dientes, y amplio compromiso de la mucosa.

El diagnóstico de certeza se logra mediante la biopsia de las zonas afectadas y con análisis mediante técnicas de microscopía óptica e inmunofluorescencia.

### Tratamiento

Se han empleado diversos fármacos, como corticoides, fenitoína y ciclosporina, aunque sin resultados satisfactorios. En general se opta por el tratamiento paliativo de las



lesiones, junto con la cirugía de las complicaciones presentes.

**Manejo odontológico:** es imprescindible una higiene oral óptima, junto con hábitos dietéticos adecuados y un mantenimiento profesional regular. Las variantes distróficas requieren medidas preventivas rigurosas para aumentar la resistencia del esmalte frente a la caries, así como un exquisito manejo de los tejidos blandos para evitar lesiones iatrogénicas. En ocasiones se requiere un manejo especial, como la administración de anestesia general para reducir el tiempo de tratamiento y preservar los tejidos en pacientes poco colaboradores. La limitación de la apertura bucal dificulta el manejo clínico en algunos casos.

### Epidermólisis ampollar adquirida

Se trata de una entidad de origen autoinmune, que se caracteriza por la formación de ampollas subepidérmicas ante traumatismos mecánicos leves. Esta fragilidad cutánea inherente se debe a la presencia de autoanticuerpos, sobre todo IgG, contra el colágeno tipo VII presente en las fibras de anclaje de la unión dermoepidérmica. Es una enfermedad infrecuente, de causa desconocida, que se manifiesta con preferencia entre la cuarta y la quinta década de la vida.

Se presenta principalmente con lesiones cutáneas, aunque también puede involucrar las membranas mucosas. Las áreas de la piel propensas al trauma, como las superficies extensoras de los codos, las rodillas, los tobillos y las nalgas, son las más afectadas. La afectación de la mucosa orofaríngea puede favorecer el desarrollo de la enfermedad periodontal, producir erosiones atróficas y, en casos graves, comprometer la vía aérea por estenosis supraglótica. En caso de lesiones oculares las cicatrices conjuntivas pueden incluso provocar ceguera.

Histológicamente se aprecia una ampolla subepidérmica con grados variables de infiltrado inflamatorio y edema importante en la dermis papilar. En la IFD se aprecian los depósitos de IgG lineales en la unión dermoepidérmica, mientras que la IFI muestra la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la unión dermoepidérmica.

### Tratamiento

No todos los casos tienen una respuesta favorable al tratamiento. Los corticosteroides, la azatioprina, el metotrexato y la ciclofosfamida son beneficiosos en las fases activas de la enfermedad, aunque en general no son eficaces en la fase no inflamatoria. Algunos pacientes han notado mejoría con el uso de dapsona. La ciclosporina A parece ser eficaz en los casos graves y refractarios al tratamiento, aunque son necesarias dosis altas, con riesgo de toxicidad.

### SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Se trata de un trastorno genético hereditario del tejido conectivo conjuntivo, que se caracteriza por la codificación de defectos metabólicos en la síntesis de fibras colágenas. Su manifestación principal es la hiperelasticidad de la piel junto con la hiperlaxitud articular, aunque el síndrome está integrado por un grupo heterogéneo de cuadros clínicos con sus particularidades individuales.

Su incidencia poblacional aproximada es de 1 por cada 5.000 nacimientos, aunque es probable que esté subestimada debido a que los casos leves pueden pasar inadvertidos.

### Clínica

De forma similar al resto de las enfermedades del tejido conjuntivo, las manifestaciones clínicas varían desde alteraciones leves hasta formas agresivas de pronóstico letal (cuadro 22-13).

La cavidad oral también refleja múltiples alteraciones del síndrome subyacente, que en ocasiones contribuyen al diagnóstico, sobre la base principalmente de criterios clínicos.

**Mucosa:** se torna tan frágil y quebradiza como la piel y se desgarrar con facilidad durante el tratamiento odontológico. La sutura no se retiene.

**Tejidos periodontales:** muestran alta fragilidad ante tratamientos dentales, como profilaxis, cirugías perio-

**Cuadro 22-13. Clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos**

Tipo	Características clínicas	Herencia
I. Gravis	Piel hiperlaxa, frágil y con tendencia atrófica. Hiper movilidad articular intensa. Formación frecuente de hematomas	Autosómica dominante
II. Mitis	Similar al tipo I, pero más leve	Autosómica dominante
III. Hiper movilidad	Lesiones dermatológicas mínimas. Hiper movilidad articular pronunciada	Autosómica dominante
IV. Vascular	Tendencia a la formación de hematomas y rupturas arteriales	Autosómica dominante
V. Ligada al cromosoma X	Similar al tipo II	Autosómica recesiva
VI. Ocular	Piel hiperextensible. Hiper movilidad articular. Fragilidad ocular	Autosómica recesiva
VII. Artrocalasia múltiple congénita	Tendencia a la dislocación articular. Piel aterciopelada sin tendencia a la formación de cicatrices	Autosómica dominante
VIII. Periodontal	Pérdida dentaria precoz y periodontitis severa	Autosómica dominante
IX. Síndrome del asta occipital	Desarrollo de exostosis occipitales. Hiperlaxitud dérmica no atrófica	Autosómica recesiva
X. Inestabilidad articular	Hiperlaxitud e hiper movilidad articular familiar	Autosómica dominante

dontal  
de difi  
donti  
condu  
perma  
Alta  
esmal  
puede  
pleja a  
Len  
los en

### Trata

Es c  
plicaci  
existe

### ELAS

Se t  
vo que  
tación  
coláge  
condic  
genética  
destac  
caracte  
la derr  
acumu  
Clín  
muestr  
formac  
oral, la  
no de  
den ve  
ramen

### BIBLI

Alvarad  
Pedi  
Bagán  
Mec  
Bascone  
Batal H  
catie  
1994  
Blanco  
lupu  
repa  
Oral  
Brennan  
derr  
Oral  
Carron J  
mic  
Oral  
1994  
Escalona  
paci  
vene  
Fernand

dontales o exodoncias, junto con hemorragia profusa y de difícil control. En ocasiones se asocia con una periodontitis generalizada de comienzo temprano que puede conducir a la pérdida prematura de dientes temporales y permanentes.

**Alteraciones dentales:** son comunes la hipoplasia del esmalte, la fragilidad dental y la microdoncia. También puede acompañarse de pulpos dentales y de una compleja anatomía pulpar.

**Lengua:** muestra una alta elasticidad, de forma que los enfermos alcanzan a tocarse el extremo de la nariz.

# **Tratamiento**

Es de carácter multidisciplinario y dirigido a las complicaciones individuales de cada paciente, ya que no existe tratamiento específico.

## **ELASTOSIS SENIL**

Se trata de un cuadro degenerativo del tejido conjuntivo que se manifiesta por atrofia mucocutánea, deshidratación tisular y la degradación enzimática de las fibras de colágeno y elastina. Es típico de la vejez, aunque está condicionado por factores intrínsecos determinados genéticamente y por factores extrínsecos entre los que se destaca la fotoexposición solar. La elastosis actínica, caracterizada por la acumulación de fibras distróficas en la dermis, se produce como consecuencia de los efectos acumulativos de la radiación ultravioleta.

Clínicamente, la piel se torna fina, quebradiza y frágil, muestra tonalidades amarillentas y se acompaña de la formación de máculas y arrugas visibles. En la cavidad oral, la mucosa sufre los efectos del envejecimiento pero no de la exposición solar. Por el contrario, los labios pueden verse afectados y en algunos casos se observan ligeramente queratósicos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Alvarado N, Ambriz NJ. Enfermedad de Behçet. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2000;9(1):32-9.
- Bagán JV, Cevallos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarocha, M. Medicina oral. Masson; 1995.
- Bascones A, Llares, F. Medicina bucal. Ediciones Avances; 1996.
- Batal H, Chou LL, Cottrell DA. Sarcoidosis: medical and dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(4):386-90.
- Blanco A, Gallas MM, Gandara JM, Garcia A, Antunez J. Discoid lupus erythematosus with chronic desquamative gingivitis. A case report and histopathological and immunofluorescent study. *Med Oral* 2000;5(4):231-7.
- Brennan MT, Patronas NJ, Brahmi JS. Bilateral condylar resorption in dermatomyositis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(4):446-51.
- Carron JD, Kanikla DW, Watkins DV. Focal parotid necrosis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(4):455-60.
- Escalona LA y Rivera H. Evaluación inicial de Índices Periodontales en pacientes Diagnosticados con Síndrome de Sjögren. *Acta odontol. venez* 2004; 42(1):29-33. ISSN 0001-6365.
- Fernandes Batista De Amorim R, De Miranda JL, Gordon Nunez MA

- et al. Líqueno plano oral con presentación clínica variada e historia familiar: Relato de un raro caso. *Acta odontol. venez* 2004;42(2):110-113. ISSN 0001-6365.
- Fischhoff DK, Siros D. Painful trigeminal neuropathy caused by severe mandibular resorption and nerve compression in a patient with systemic sclerosis: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(4):456-9.
- Ghali FE, Stein LD, Fine JD, Burkes EJ, McCauliffe DP. Gingival telangiectases: an underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1999;135(11):1370-4.
- Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, Tschopp J. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002;109(1):59-68.
- Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM. Principios de medicina interna, 14ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 1998.
- Jensen JL, Bergem HO, Gilhoie IM, Hushy G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999;25(7):317-22.
- Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL. Parotid sialadenitis for diagnosing Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(1):131-7.
- Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with F-gamma receptor polymorphisms. *J Periodontol* 2003;74(3):378-84.
- Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Gued D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999;28(5):193-6.
- Létoirneau Y, Péroche R, Buithieu H. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *J Can Dent Assoc* 2001;67:330-4.
- Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. Harcourt Brace; 1998.
- Long RG, Hlousek L, Doyle JL. Oral manifestations of systemic diseases. *Mt Sinai J Med* 1998;65(5-6):309-15.
- Louis PJ, Fernández R. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(5):512-6.
- Mandel L, Surattantot F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(3):221-37.
- Mao J, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 2001;107(9):1063-9.
- Mauch C, Eckes B, Hunzelmann N, Oono T, Kozłowska E, Krieg T. Control of fibrosis in systemic scleroderma. *J Invest Dermatol* 1993;100(1):925-96S.
- Méndez Coto P, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A. Mucosal lesions in focal dermal hypoplasia syndrome. *Med Oral* 1999;4:366-71.
- Mercado F, Marshall R, Bartold P. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30(9):761-72.
- Muñoz Medina L, Canora J, Troncoso García JL. Gingival hyperplasia in a patient with Wegener's granulomatosis. *Rev Clin Esp* 2001;201(6):343-4.
- Novo E, García-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol* 1999;70(2):185-8.
- Pastor Oliver JF, Calcedo Ascorz A, Paricio Talayero JM, Santos Serrano L. Localized scleroderma: lesion "en coup de sabre". Review of the literature and report of a case. *An Esp Pediatr* 1999;49(5):499-502.
- Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis* 1999;5(2):128-38.
- Saito T, Sato J, Kondo K. Low prevalence of clinicopathologic and sialographic changes in salivary glands of men with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 1999;28:312-6.
- Schmidt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 1999;7:106-8.
- Serrano Martínez C, Silvestre Donat FJ. Epidermolisis ampollosa hereditaria: a propósito del manejo de tres casos clínicos. *Med Oral* 2001; 6:48-56.
- Shikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment.



## Lesiones cancerizables

Ricardo P. Bruzzone

## CONCEPTO

Los términos lesión cancerizable, precáncer, premaligno y preneoplasia son sinónimos e involucran a aquellas entidades que tienen una posibilidad estadística de transformarse en cáncer. El porcentaje de transformación varía de acuerdo con el tipo de lesión.

Se postula que una lesión es premaligna si:

- Un gran número de carcinomas orales se han asociado con la lesión.
- Una ocurrencia significativa de transformaciones malignas de ellas se observaron durante un período.

## DEFINICIÓN

Según la OMS, las lesiones premalignas de la *mucosa oral* son lesiones crónicas sobre las cuales es más frecuente el desarrollo de un cáncer.

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS LESIONES PREMALIGNAS

- Leucoplasia.
- Eritroplasia.
- Queratosis del paladar asociada con fumar al revés.

Para algunos autores, la úlcera traumática crónica, el nevo de unión y la queratitis actínica crónica también deberían incluirse dentro de la clasificación clínica de lesiones premalignas.

## CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS LESIONES PREMALIGNAS

- Presencia de displasia epitelial.
- Ausencia de displasia epitelial.

Numerosos autores consideran premalignas a las lesiones que presentan *displasia epitelial*.

El concepto de *displasia epitelial* implica alteraciones celulares y de la arquitectura tisular asociadas con mayor posibilidad de transformación maligna.

## Características de un epitelio displásico

- Hiperplasia de células basales (fig. 23-1A).
- Pérdida de la polaridad celular (fig. 23-1B).
- Aumento de la relación núcleo/citoplasma (fig. 23-1C).
- Crestas interpapilares ensanchadas en forma de gota. Estratificación epitelial irregular (fig. 23-1D).
- Aumento de mitosis y/o presencia de figuras mitóticas en la mitad superior del epitelio de revestimiento.
- Pleomorfismo celular y nuclear.
- Queratinocitos binucleados o multinucleados.
- Agrandamiento e hiperchromatismo nuclear.
- Nucléolos grandes y prominentes.
- Queratinización anómala y prematura de células aisladas o en grupos en la capa espinosa (disqueratosis).
- Poiquilocariosis.

Para realizar el diagnóstico histológico de displasia epitelial se requiere un mínimo de cuatro de las alteraciones histológicas descritas.

Según el nivel del epitelio involucrado se clasifican en leve, moderada o grave.

Se presentan tres problemas para predecir el desarrollo de un carcinoma a partir de una displasia:

- El diagnóstico es subjetivo.
- No todas las lesiones con displasia desarrollan un carcinoma y eventualmente algunas son reversibles.
- Algunos carcinomas se desarrollan en lesiones que no fueron diagnosticadas como displasias en biopsias previas.

Estas circunstancias llevaron al desarrollo de métodos de predictibilidad más eficientes (como, aneuploidía, expresión de la proteína p53, organizadores nucleolares [AgNOR], pérdida de heterocigocidad [LHO], antígenos nucleares de proliferación celular [PCNA] y marcadores genéticos [c-myc] que se vislumbran como buenos candidatos para establecer el pronóstico de las lesiones); sin embargo, deben

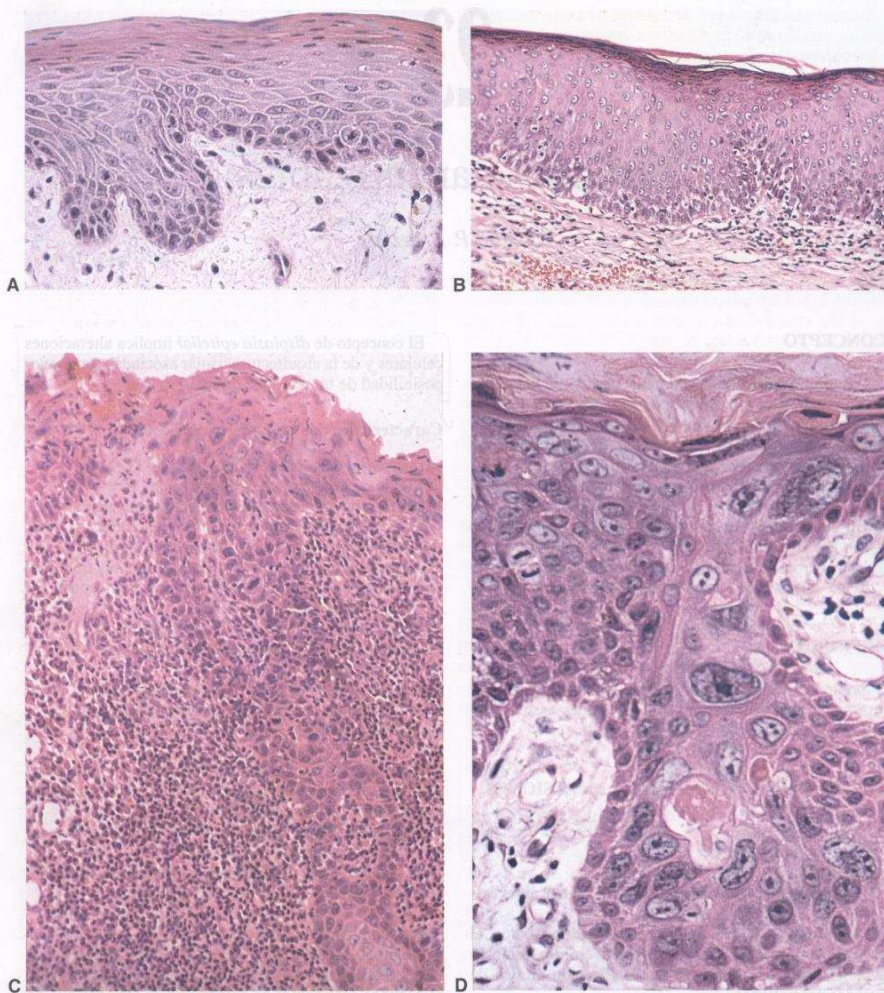


Fig. 23-1. A. Hiperplasia de células basales. B. Pérdida de la polaridad celular. C. Aumento de la relación núcleo/citoplasma. D. Crestas interpapilares ensanchadas en forma de gota. Estratificación epitelial irregular.

considera  
les de eva

#### CONDI

Se den  
aquellos  
desarroll

#### Estados bucomar

- Disfa
- Liqu
- Fibro
- Sifili
- Lupu
- Xerc
- Hidro
- HIV-

#### LESION

##### Leucopl

Se tra  
demuestr  
cáncer.

Al me  
la boca p  
sias o pr

Es una  
estas lesi  
les. Su c  
hábito de  
a la remi  
leucoplas

Su pre  
del 1%; c  
hábitos c

La les  
durante u

Se ubi  
carrillo,

El oc

##### biopsia

certeza, z

vos local  
des filos

El térri

puramen  
desprend

mente co  
te su pres

Con 1  
lesiones

y/o carci  
Diagn

Se rea



considerarse complementarios de los métodos convencionales de evaluación (hematxilina y eosina).

## CONDICIONES O ESTADOS PREMALIGNOS

Se denominan condiciones o estados precancerosos a aquellos en los que el enfermo tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer.

### Estados premalignos relacionados con el área bucomaxilofacial

- Disfagia sideropénica.
- Liqueo plano.
- Fibrosis submucosa oral.
- Sífilis.
- Lupus eritematoso discoideo.
- Xeroderma pigmentoso.
- Hidroarcanismo crónico regional endémico (ACRE).
- HIV-SIDA.

## LESIONES PREMALIGNAS

### Leucoplasia

Se trata de un heterogéneo grupo de lesiones que demuestran un grado variable de riesgo de progresión al cáncer.

Al menos un 50% de los carcinomas epidermoides de la boca presumiblemente están asociados con leucoplasias o precedidos por ellas.

Es una lesión de los adultos. La edad de aparición de estas lesiones resulta similar a la de los carcinomas bucales. Su etiopatogenia está fuertemente asociada con el hábito del tabaco, y su cesación no necesariamente lleva a la remisión de la lesión; además, algunos pacientes con leucoplasia no son fumadores.

Su prevalencia en la población general es de alrededor del 1%; en la India llega al 12%, con variación según los hábitos de la población asociados con el tabaco.

La lesión es habitualmente asintomática y se descubre durante un examen de rutina.

Se ubica con más frecuencia en el tercio anterior del carrillo, pero puede asentarse en cualquier localización.

El odontólogo general está obligado a realizar una biopsia de la lesión para establecer un diagnóstico de certeza, siempre que, luego de eliminar factores irritativos locales, como prótesis desadaptadas, dientes con bordes filosos, hábitos, etc., la lesión no desaparezca.

El término leucoplasia debe aplicarse con un criterio puramente clínico, ya que es una lesión blanca que no se desprende con el raspado y no puede clasificarse clínicamente como ninguna otra enfermedad, e histológicamente su presentación es variable e impredecible.

Con la misma imagen clínica pueden presentarse lesiones inocuas de hiperqueratosis, carcinomas in situ y/o carcinomas invasores, sin que puedan diferenciarse.

#### Diagnóstico provisorio de leucoplasia:

Se realiza cuando una lesión al examen clínico no

puede diagnosticarse claramente como alguna otra enfermedad de la mucosa oral de aspecto blanco.

#### Diagnóstico definitivo de leucoplasia:

Se obtiene como resultado de la identificación, y si es posible eliminación, de factores etiológicos sospechosos y del examen histopatológico.

### Formas clínicas

1. Homogénea
2. No homogénea
  - a) erosiva
  - b) nodular
  - c) verrugosa
  - d) verrugosa proliferativa

**Leucoplasia homogénea:** se caracteriza por presentarse con el aspecto de parqueteado blanco separado por líneas de mucosa sana. Puede verse como una mancha o una placa, pero sin pérdida de epitelio. Es totalmente asintomática (fig. 23-2A y B).

**Leucoplasia erosiva o manchada:** junto con los parches blancos, pueden verse áreas erosivas rojas. Puede presentar síntomas de ardor. Es importante pensar en la presencia de candidiasis (fig. 23-3).

**Leucoplasia nodular:** se presenta con múltiples nódulos blancos en coexistencia con áreas rojas (fig. 23-4).



Fig. 23-2. A. Leucoplasia homogénea retrocomisural. B. Leucoplasia homogénea del labio inferior.



Fig. 23-3. Leucoplasia erosiva.



Fig. 23-4. Leucoplasia nodular.

**Leucoplasia verrugosa:** de aspecto exofítico, bien blanca, habitualmente única (fig 23-5A y B).

**Leucoplasia verrugosa proliferativa:** es una rara forma de leucoplasia multifocal, que se manifiesta en adultos de ambos sexos. Presenta un alto riesgo de recurrencia y malignización. Progresa desde una hiperqueratosis hacia la displasia y el carcinoma.

Reconocida clínicamente por su aspecto verrugoso exofítico y su capacidad de extenderse hacia los márgenes, al microscopio presenta en sus primeros momentos una hiperplasia epitelial extensa, no displásica, que puede presentar disqueratosis, con un infiltrado subepitelial de linfocitos.

Son lesiones extensas que pueden mostrar los cambios ya mencionados, incluida la entidad conocida como hiperplasia verrugosa, que es un componente de su progresión, hasta la displasia y el carcinoma en forma simultánea. Recientemente se asoció con el HPV 16 y 18) (fig. 23-6).

#### Leucoplasia y candidiasis

Como se dijo, *Candida* puede estar presente como oportunista o como generadora de la lesión leucoplásica. Especialmente en las erosivas, es conveniente realizar tratamiento anticándida y controlar la evolución (fig. 23-7A y B).

Las lesiones no homogéneas presentan con más frecuencia cambios displásicos que la forma homogénea.

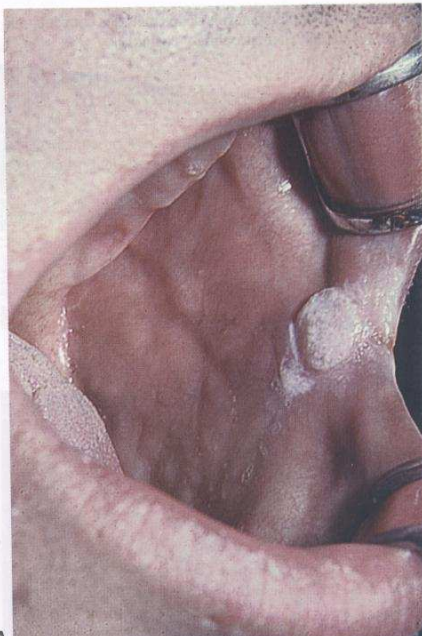


Fig. 23-5. A y B. Leucoplasia verrugosa.

Es oportuno insistir en que ante una imagen clínica de leucoplasia pueden hallarse diferentes comportamientos histológicos (fig. 23-8A, B, C, D, E, F, G, H, I).

#### Etiología

Pueden ser de causa conocida o desconocida (idiopáticas).

#### Causas locales

- Trauma dentario, protésico o natural.
- Hábitos orales.

- Tabaco
- Alcool
- Alim
- HPV
- Algi
- (sanguir



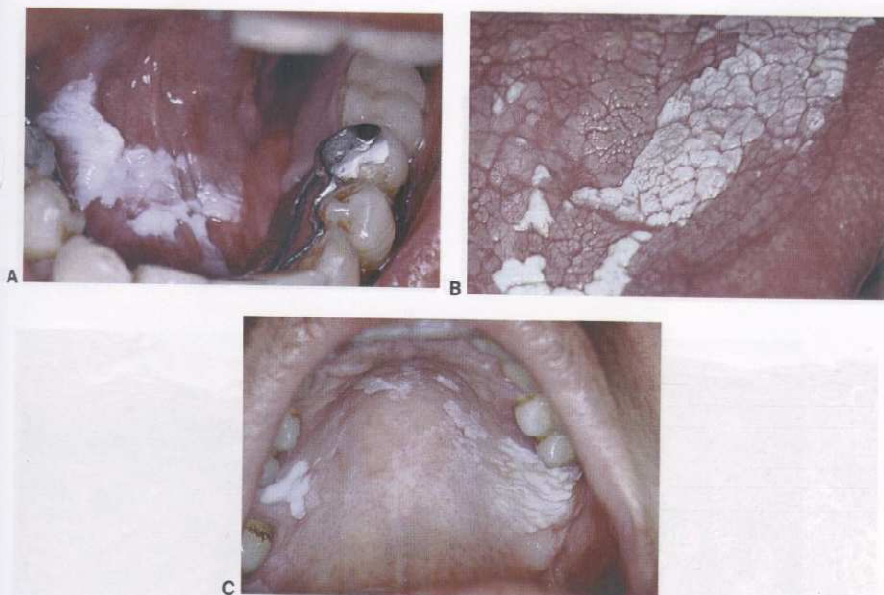


Fig. 23-6. A. Leucoplasia verrugosa del piso de la boca. Zona de alto riesgo. B. Placa queratósica residual luego del tratamiento anticáncida. C. Candidiasis pseudomembranosa.

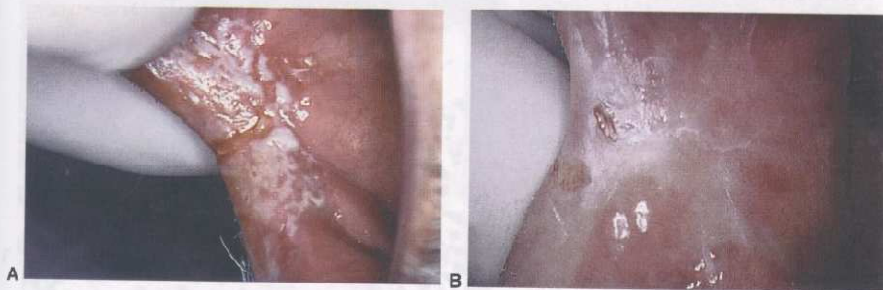
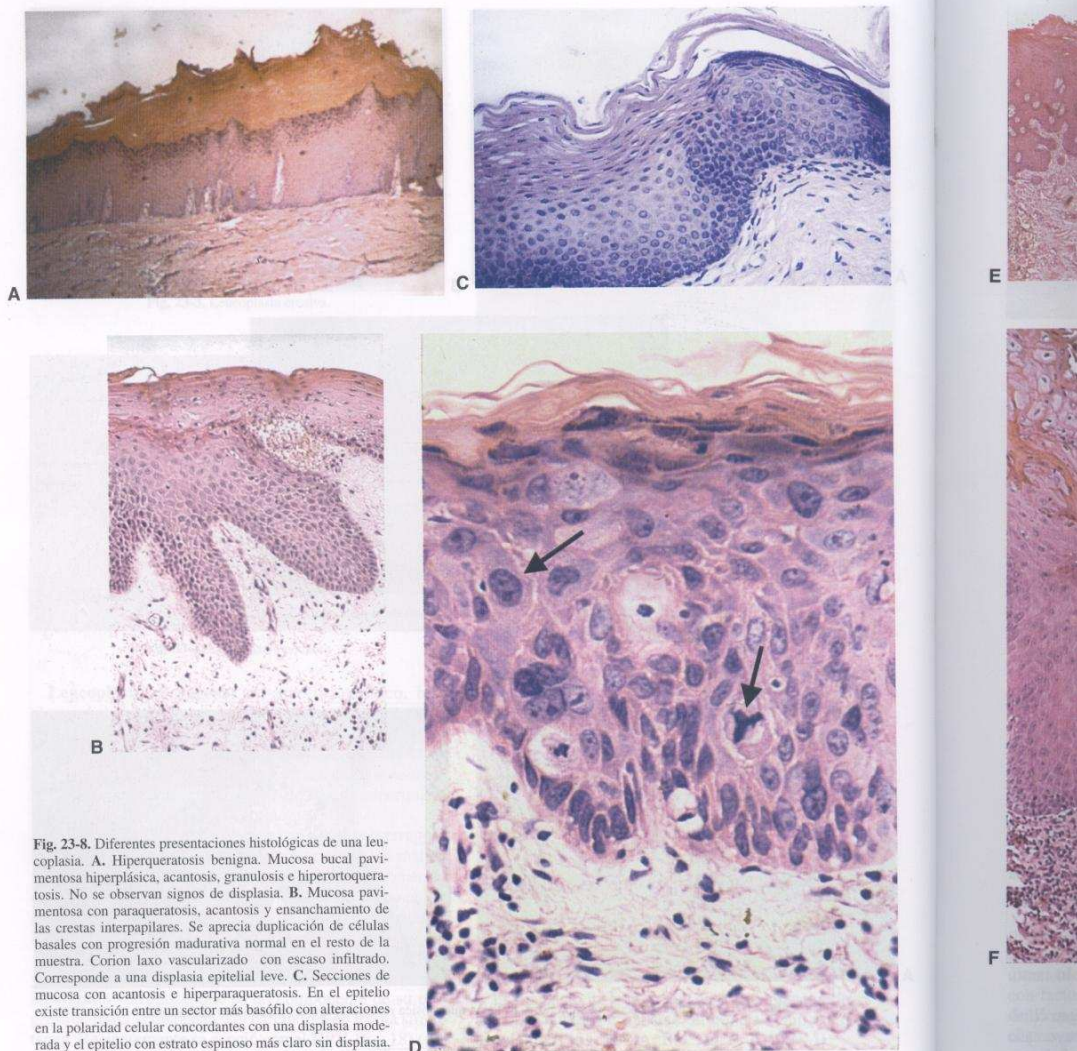


Fig. 23-7. A. Candidiasis pseudomembranosa. B. Placa queratósica residual luego del tratamiento anticáncida.

- Tabaco en todas sus formas.
- Alcohol.
- Alimentos muy calientes.
- HPV (16 y 18).
- Algunas sustancias presentes en las pastas dentales (sanguinarina).

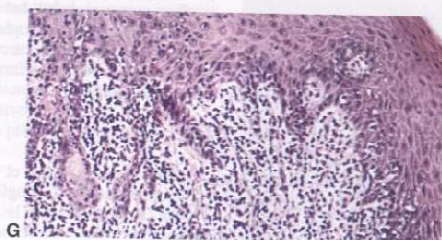
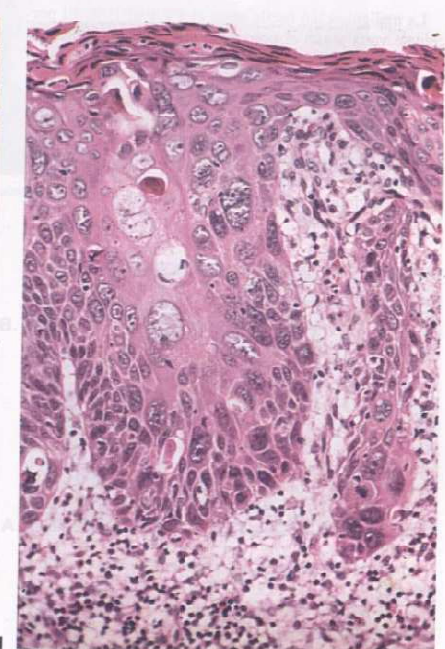
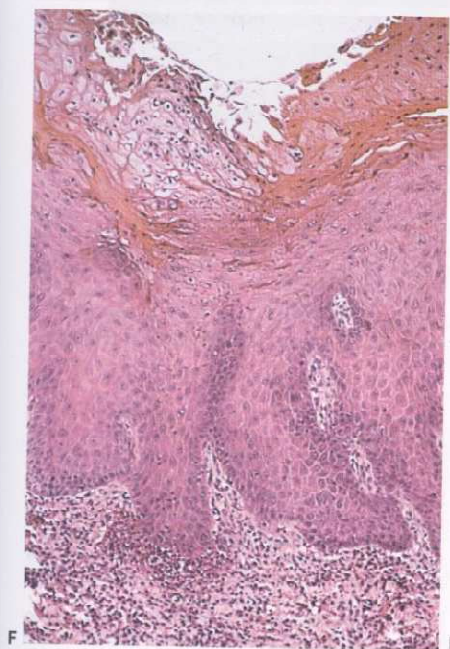
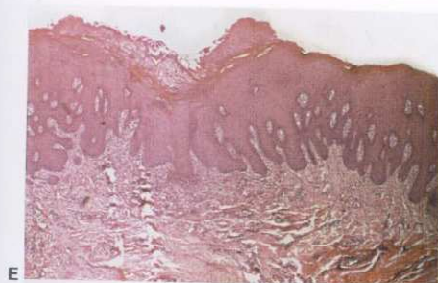
#### Causas generales

- Anemias.
- Deficiencias vitamínicas.
- Deficiencia de estrógenos.
- Hipercolesterolemia.



**Fig. 23-8.** Diferentes presentaciones histológicas de una leucoplasia. **A.** Hiperqueratosis benigna. Mucosa bucal pavimentosa hiperplásica, acantosis, granulosis e hiperortokeratosis. No se observan signos de displasia. **B.** Mucosa pavimentosa con paraqueratosis, acantosis y ensanchamiento de las crestas interpapilares. Se aprecia duplicación de células basales con progresión madurativa normal en el resto de la muestra. Corion laxo vascularizado con escaso infiltrado. Corresponde a una displasia epitelial leve. **C.** Secciones de mucosa con acantosis e hiperparaqueratosis. En el epitelio existe transición entre un sector más basófilo con alteraciones en la polaridad celular concordantes con una displasia moderada y el epitelio con estrato espinoso más claro sin displasia. **D.** Displasia grave. Mitosis atípicas (→). Célula con dos núcleolos de gran tamaño anormalmente grande para la altura del epitelio donde se encuentra, que indica alteración en la polaridad celular. Obsérvese el hiperromatismo nuclear y la pérdida de la arquitectura normal del epitelio en todo su espesor. **E.** Leucoplasia candidiásica. Mucosa pavimentosa con acantosis e hiperparaqueratosis, sin alteraciones en la polaridad celular, aunque con ensanchamiento y fusión de algunas crestas interpapilares. En el corion hay rica vascularización y discretos infiltrados linfomononucleares. **F.** Leucoplasia candidiásica. A mayor aumento se aprecian los microabscesos situados en la superficie del epitelio, que sugieren histológicamente la presencia de candidiasis crónica hiperplásica. **G.** Carcinoma in situ. Paraqueratosis con acantopapilomatosis con marcada disqueratosis. Las proyecciones digitiformes se profundizan en el corion sin claros signos de invasión. **H.** Carcinoma in situ. Otro campo de la lesión anterior. Se aprecia mejor la disqueratosis. Existen alteraciones nucleocitoplasmáticas características del carcinoma in situ. **I.** Carcinoma in situ. Epitelio paraqueratinizado. Se observan las alteraciones en forma y tamaño de los núcleos y la ausencia de maduración adecuada del epitelio, que configuran una displasia epitelial grave (carcinoma in situ en este caso).





ia candi-  
nación de  
A mayo:  
ca hiper-  
can en el  
traciones  
forma y  
re caso).

La lesión se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de células atípicas, con núcleos grandes y oscuros, y una gran cantidad de mitosis. La lesión se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de células atípicas, con núcleos grandes y oscuros, y una gran cantidad de mitosis. La lesión se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de células atípicas, con núcleos grandes y oscuros, y una gran cantidad de mitosis.

### Leucoplasia y cáncer

Si bien no existe la correlación anatomoclínica, los siguientes pueden considerarse factores de riesgo de malignización:

- / a) componentes eritematosos
- / b) presencia de displasia
- / c) una apariencia clínica de leucoplasia verrugosa proliferativa
- / d) candidiasis asociada (discutido)
- / e) pacientes no fumadores
- / f) dolor
- / g) historia de no fumador

La malignización oscila entre el 1% y el 10%. El porcentaje varía según el tiempo de seguimiento de ella, su cuadro histológico inicial y los hábitos relacionados (tabaquismo y otros) en caso de que existan.

Existen áreas de *mayor riesgo* de malignización, que estarían representadas por la cara ventral de la lengua y sus bordes, el paladar blando y los pilares y el tercio posterior del carrillo y el trigono retromolar.

Asimismo, se observa mayor potencial de desarrollo de un carcinoma en las lesiones múltiples que en las lesiones localizadas.

### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con:

El carcinoma epidermoide y sus variedades (se confirma por la histología).

La candidiasis crónica hiperplásica (se confirma por la histología y/o la respuesta a los antifúngicos). El liquen leucoplasiforme (la histología es definitiva).

La leucoplasia vellosa, frecuente en los bordes de la lengua y en pacientes jóvenes (se confirma por los antecedentes médicos para los trasplantados y otros inmunosuprimidos, biopsia y/o la serología para HIV).

Queratosis friccionales (se confirma por la respuesta terapéutica para la eliminación de la causa traumática probable).

Línea alba (ubicada bilateralmente en la interlínea occlusal).

Otras lesiones blancas de naturaleza hereditaria: nevo blanco esponja, enfermedad de Darier, etc.) son de rara observación.

### Tratamiento

Se aconseja, como primer paso, eliminar los factores desencadenantes o asociados (consumo de tabaco, alcohol, irritantes locales, hábitos nutricionales e higiene oral incorrecta).

El tratamiento medicamentoso local (ácido retinoico, bleomicina) o sistémico (vitamina A, vitamina E, betacaroteno, etc.), lo mismo que el manejo quirúrgico (tratamiento convencional, crioterapia, láser, etc.) pueden eliminar la lesión, pero ninguno puede asegurar la recidiva ni la posible cancerización.

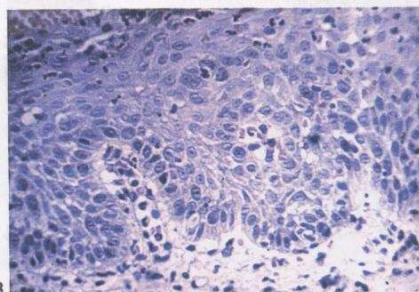


Fig. 23-9. A. Eritroplasia. B. Epitelio malpighiano atrófico. Displasia moderada.

### Eritroplasia

Es una lesión poco frecuente, que se define como una mancha roja, que no puede ser clasificada como ninguna otra enfermedad (p. ej., candidiasis eritematosa).

De etiología desconocida, clínicamente pueden verse la forma *homogénea* (fig. 23-9A y B) es decir, un área roja de límites definidos o la *eritroleucoplasia* (fig. 23-10) representada por áreas rojas y blancas.

En cualquier circunstancia *debe* realizarse el estudio anatomopatológico de rutina; estas lesiones presentan un porcentaje mayor de displasia epitelial y, por lo tanto, también mayor probabilidad de malignizarse.

Al igual que en la leucoplasia, la misma imagen clínica puede representar un carcinoma in situ, en cuyo caso la entidad se denomina *eritroplasia de Queirat*, o un carcinoma invasor.

### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con el carcinoma in situ e invasor (se confirma por la histología) y con la candidiasis eritematosa (se confirma por la respuesta terapéutica y/o la histología).

### Tratamiento

Confirma  
quirúrgico

### Queratosis

Estas  
cigarrillo  
la India,  
tro país.

Es una  
para el de  
van áreas

### Úlcera

Estas  
des y en  
úlceras de

con facto  
des dental  
el presun  
gatoria la  
sario tom  
necrótico

La dis  
de casos

### Diagnóstico

Debe e  
firma po





Fig. 23-10. Eritroleucoplasia.

### Tratamiento

Confirmado el diagnóstico, se aconseja la resección quirúrgica y el control periódico.

### Queratosis del paladar asociada con fumar al revés

Estas lesiones se asocian con el hábito de fumar el cigarrillo al revés, que suele verse en el área del Caribe, la India, Filipinas y las Antillas. No se observa en nuestro país.

Es una enfermedad del adulto y el hábito resulta esencial para el desarrollo de la enfermedad, clínicamente se observan áreas leucoplasiformes y rojas (figs. 23-11 y 23-12).

### Úlcera traumática crónica

Estas úlceras se asientan preferentemente en los bordes y en la cara ventral de la lengua; se presentan como úlceras de meses de evolución, poco dolorosas, asociadas con factores traumáticos como restos dentarios o cúspides dentales filosas; pueden *no curar*, a pesar de eliminar el presunto agente causante, en cuyo caso se hace obligatoria la *biopsia*, para lo cual se recuerda que es necesario tomar tejido de los bordes, ya que el centro es necrótico y poco representativo.

La displasia epitelial está presente en un número bajo de casos (fig. 23-13).

### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con el carcinoma epidermoide (se confirma por la histología), con lesiones tuberculosas (se

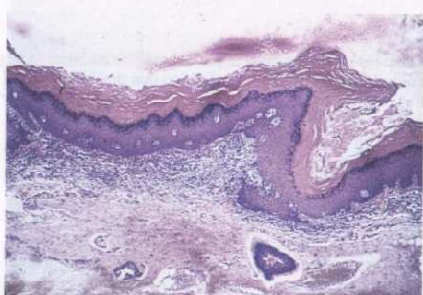


Fig. 23-11. A. Queratosis del fumador. B. Sección de mucosa palatina con hiperqueratosis, granulosis, infiltrado linfocítico subepitelial y metaplasia pavimentosa de un conducto salival característicos de la palatitis nicotínica.



Fig. 23-12. Palatitis nicotínica. Queratosis del fumador.

confirma por la histología), el cultivo, otras lesiones extrabucles y el estado general con micosis profundas como la histoplasmosis (la úlcera mediolingual es patognomónica) y con la paracoccidioidosis (la existencia del hongo a través de la escarificación o la histología).

#### Nevo de unión

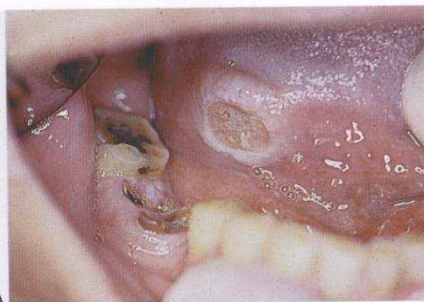
De los nevos melánicos, pigmentados o no, el nevo de unión (fig. 23-14A y B) es el único con posibilidades de transformación.

Se presenta rara vez en la boca, sin predilección por el sexo y en cualquier sitio de la mucosa bucal.

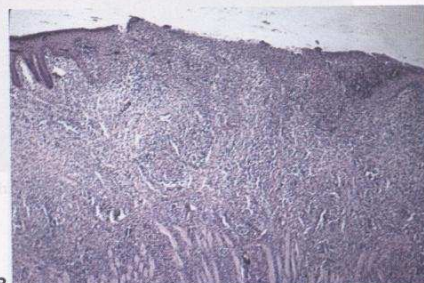
Puede verse como una pequeña mancha, de algunos milímetros de diámetro, asintomático, negro azulado, que acompaña al paciente desde edades tempranas. No puede diferenciarse clínicamente de las otras variedades benignas (nevo intradérmico, nevo dermoepidérmico y nevo azul), razón por la cual se aconseja la eliminación de toda lesión pigmentada y su estudio histopatológico de rutina.

#### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con otros nevos (se confirma por la



A



B

Fig. 23-13. A. Úlcera traumática. B. Secciones de mucosa bucal que en un extremo muestra epitelio pavimentoso de cubierta residual, destacando un lecho ulcerado cubierto en la superficie por exudado fibrino-leucocitario y en la profundidad, densos infiltrados linfomononucleares que involucran a los fascículos musculares estriados de la lengua.

histología), con el melanoma in situ (se confirma por la histología), con pigmentaciones exógenas (tatuajes) por amalgama, grafito, etc. (se confirma por la histología y radiografías para las metálicas) y con otras pigmentaciones endógenas raciales (se confirma por la histología y/o la extensión de ellas) (véase cap. Hiperplasias malformativas).

#### Queilitis crónica actínica

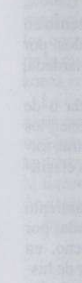
Afecta el labio inferior, es rara en mujeres, afecta a varones que trabajan al sol (marineros, trabajadores rurales, etc.), preferentemente de piel blanca, de más de 30 años (figs. 23-15 y 23-16).

Clínicamente se observa el borramiento del límite entre la piel y la semimucosa labial, ésta se torna blanquecina, y puede presentar áreas de erosiones, ulceraciones y costras que curan temporalmente y recidivan. Puede estar asociada además con el hábito del tabaco (fumadores).

Histológicamente, en estos casos hay una degeneración basófila del colágeno (elastosis solar) con infiltrado inflamatorio crónico, en el epitelio se observan acantosis e hiperqueratosis y puede haber o no signos de *displasia epitelial*.



A



B

Fig. 23-14. A. Nevo de unión. B. Nevo de unión. Sección histológica que muestra cada una de las variedades de nevos.



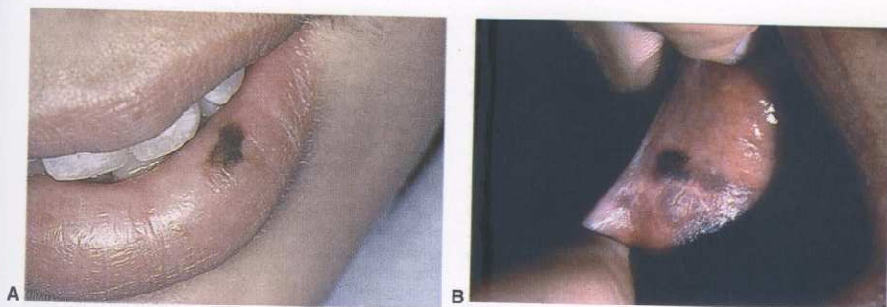


Fig. 23-14. A y B. Mancha pigmentaria.

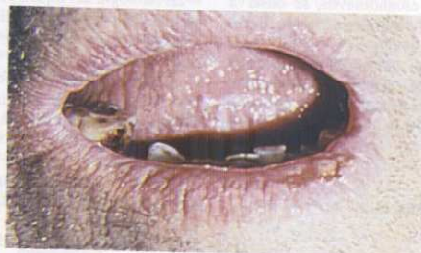
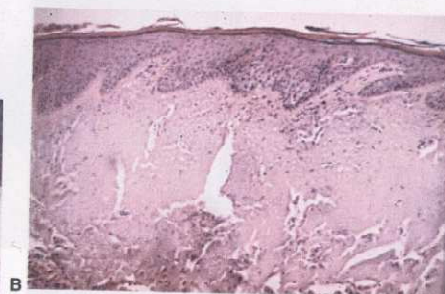


Fig. 23-15. Queilitis crónica.



Fig. 23-16. A. Queilitis crónica. B. Secciones de bermellón con sectores de atrofia del epitelio y otros de acantopapilomatosis leve con marcada elastosis subepitelial. C. Área de queratosis en la que se destacan además infiltrados linfocitos subepiteliales.



**Diagnóstico diferencial**

Debe establecerse con el carcinoma epidermoide (se confirma por la histología) y con otras queilitis crónicas (se confirma por la clínica y la histología).

**ESTADOS PRECANCEROSOS**

Un estado precanceroso implica una situación de riesgo mayor de desarrollar un cáncer, en especial en aquellas personas que están expuestas a agentes cancerígenos como el tabaco y el alcohol.

**Síndrome de Plummer-Vinson o disfagia sideropénica**

Es frecuente en los países escandinavos, se observa también en los Estados Unidos e Inglaterra y es poco frecuente en nuestro país.

Se caracteriza por dificultad al tragar, anemia, piel seca, queilitis angular, lengua lisa, dolorosa y xerostomía.

Estos pacientes desarrollan con más frecuencia carcinomas orofaríngeos (fig. 23-17).

**Diagnóstico diferencial**

Debe establecerse con otras anemias.



Fig. 23-17. Síndrome de Plummer-Vinson. Lengua repapilada.

**Liquen plano bucal**

Es una enfermedad de etiología desconocida, que afecta a alrededor del 1% de la población adulta, más a mujeres que a varones.

Puede afectar la piel solamente, a las mucosas solas, a ambas, y también las faneras (uñas y folículo piloso).

Presenta el fenómeno de isomorfismo o de Koebner, que reproduce la enfermedad en las zonas de roce o trauma repetido (malla del reloj).

Es de patogenia inmunológica. Presenta un aspecto clínico, un cuadro histológico y un patrón de inmunofluorescencia característicos.

**Etiopatogenia**

La etiología del liquen se desconoce. Hay consenso en aceptar que fenómenos inmunológicos mediados por células, comparables con hipersensibilidad retardada, caracterizan a esta lesión.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada o de tipo IV es un tipo de alergia en la que no intervienen los anticuerpos, a diferencia de lo que ocurre en las otras formas de hipersensibilidad, tipos I, II y III según la clasificación de Gell y Coombs.

Son reacciones inflamatorias debido al reclutamiento de macrófagos por el efecto de las citocinas liberadas por linfocitos CD4 activados al reconocer el antígeno, en asociación con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, en las membranas de las células presentadoras de antígenos.

Recordemos que el CMH constituye uno de los mecanismos más importantes de la respuesta inmunológica, a través del cual el organismo es capaz de distinguir lo propio de lo extraño.

Los llamados HLA o antígenos leucocitarios humanos son de clase I y clase II.

Los de clase I están presentes en todas las células nucleadas del cuerpo y los de clase II, sólo en la superficie de macrófagos y en los linfocitos B y T.

Son moléculas que "marcan" las células como propias. Se expresan en la superficie celular y son codificadas genéticamente en el brazo corto del cromosoma 6 (la clasificación de I, II y III se refiere a la región que ocupan en el cromosoma).

Los HLA de clase I (MHC I) se describen como A, B y C y los de clase II (MHC II), como DP, DQ, DR.

En el liquen se han detectado HLA de clase I HLA A3, A5, A28 B16, B8 y B7 y de clase II HLA DR 1, DQ1 DR9.

Los linfocitos que son llamados a atacar el antígeno presentado en las membranas celulares por los HLA serán los CD4, los que se unirán a HLA clase II y los CD8 que se unirán a los de clase I.

Se ha comprobado que en el liquen existe un predominio de linfocitos CD4 en el comienzo de la lesión y de CD8 en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto se explicaría porque en una primera etapa se produciría el reconocimiento del antígeno y posteriormente la destrucción.

Las células de Langerhans pueden verse aumentadas en número y/o muy activas en el liquen como presentadoras de antígenos.

Molécula integrina célula y activados lio, dona Molécula na, fibrotrado linf debe hab los vasos adhesión respuesta En res hasta hoy genos?) s regulació los quera de la mer zones con La coe otras enf nes liqu to contra al liquen de autoir En cua



Fig. 23-18. Biopsia de liquen plano bucal.



Moléculas de adhesión del tipo ICAM 1 se unen a integrinas (receptores de membrana que median entre célula y célula y célula-matriz) y "capturan" linfocitos activados llevándolos a los estratos inferiores del epitelio, donde puede haber presentación de antígenos. Moléculas de adhesión de la matriz extracelular (laminina, fibronectina, colágeno IV y VII) inmovilizan el infiltrado linfocitario en la unión epitelioconectiva.

Por lógica, para que se produzca el infiltrado también debe haber extravasación y migración desde el interior de los vasos (quimiotaxis). Participan aquí las moléculas de adhesión VCAM y ELAM expresadas en endotelios en respuesta al factor de necrosis tumoral.

En resumen, ante un desafío antigénico desconocido hasta hoy (¿microbios?, ¿drogas?, ¿alimentos?, ¿autoantígenos?) se producen citocinas, factores quimiotácticos y regulación de moléculas de adhesión en las membranas de los queratinocitos y en proteínas de la matriz extracelular de la membrana basal. Estas adhesiones sirven como ligazones con leucocitos provenientes de los vasos vecinos.

La coexistencia y/o la similitud clinicohistológica con otras enfermedades de base inmunopatológica (reacciones liquenoides por drogas o metales, enfermedad injerto contra huésped, hepatopatías, hepatitis C, etc.) ubican al liquen como un trastorno inmunológico, para algunos de autoinmunidad.

En cualquier caso, los factores emocionales negativos

pareciera que desencadenan el proceso en un alto porcentaje de casos.

Histológicamente, el liquen plano se caracteriza por:

1. Hiperqueratosis (paraqueratina u ortoqueratina).
2. Acanthosis, a veces hiperplasia "en dientes de sierra".
3. Degeneración hidrópica en el estrato basal.
4. Borramiento de la membrana basal.
5. Infiltrado linfocitario en banda neta.
6. Cuerpos de Civatte).

Hasta el presente se conocen cinco situaciones clínicas:

1. Liquen plano idiopático.
2. Liquen plano asociado con el virus de la hepatitis C (HCV) en zonas endémicas.
3. Liquen plano asociado con fármacos.
4. Las lesiones liquenoides, que presentan cierto parecido clínico e histológico con el liquen plano.
5. Displasia liquenoides.

En cualquiera de las tres primeras circunstancias, el liquen puede presentarse como:

**Liquen típico:** en la boca se observa como manchas blancas reticulares, de preferencia en el tercio posterior del carrillo, asintomáticas, y también en el dorso lingual y la gingiva (fig. 23-18).

Estas lesiones no se malignizan.

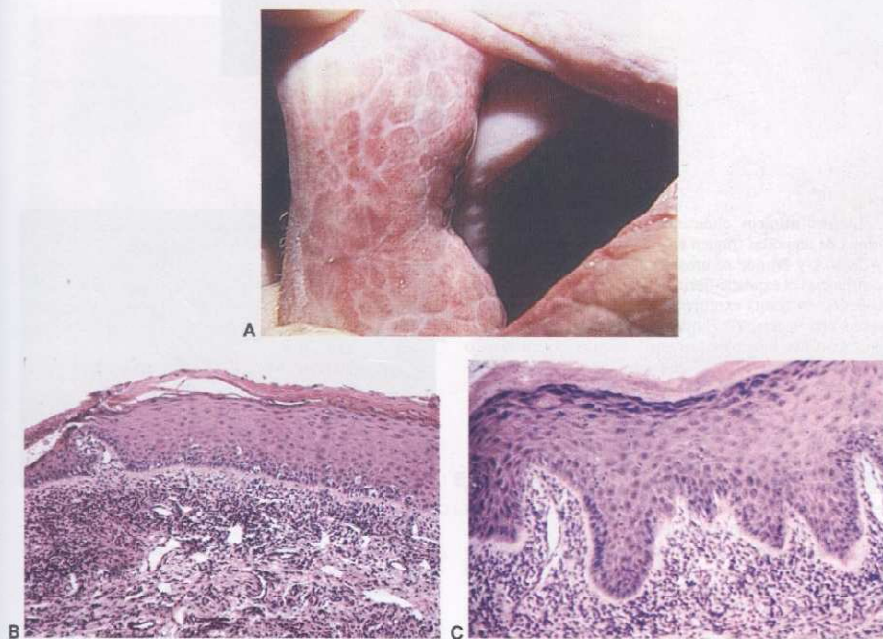


Fig. 23-18. A. Liquen típico. B. Mucosa malpighiana con infiltrado linfocítico en banda. C. Patrón clásico en "diente de serrucho" con infiltrados linfocíticos en banda característicos del liquen plano.

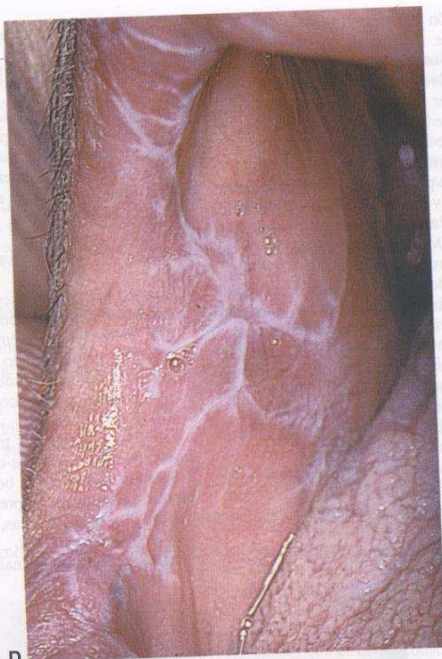


Fig. 23-18. D. Líquen típico. Aspecto reticular.

**Líquen atípico:** clínicamente puede presentarse en forma de ampollas (líquen erosivo/ampollar), (figs. 23-19 y 23-20A y B) que se erosionan y que en algunas circunstancias el exudado fibrinoleucocitario presente invade la lesión en forma exofítica, en cuyo caso se manifiesta como una vegetación (líquen vegetante). Puede generar una marcada hiperparaqueratosis (líquen hipertrófico o leucoplasiforme) (figs. 23-21 y 23-22) o generar un adelgazamiento del epitelio (líquen atrófico) (fig. 23-23A y B).

#### **Evolución**

Las formas típicas son indefinidas y pueden permanecer más o menos estables, mejorar hasta desaparecer o evolucionar hacia las formas atípicas. Se aconseja la observación periódica de la lesión.

Las formas atípicas resultan cancerizables (fig. 23-24), en especial las eritoplásicas (atrófico, erosivo); se estima que esta circunstancia puede suceder en el 1% de los casos.

#### **Diagnóstico diferencial**

Debe establecerse con la leucoplasia (se confirma con



Fig. 23-19. Líquen erosivo.

la histología). También con lesiones liquenoides asociadas con sustancias de uso local (dentifricos, restauraciones dentales metálicas). Se confirma por la prueba terapéutica al retirar el posible agente causal y la histología (H E y la inmunofluorescencia); con lesiones mucosas de lupus eritematoso crónico discoide (se confirma con la presencia de lesiones cutáneas y por la histología a veces





Fig. 23-20. A y B. Liqueen ampollar.

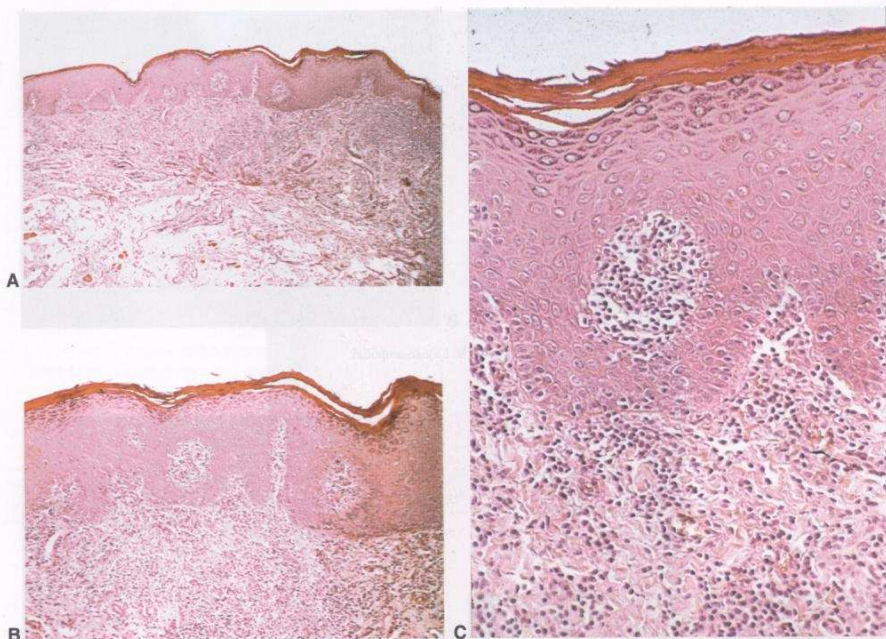


Fig. 23-21. A y B. Liqueen hiperqueratósico.

dificultosa) y con la candidiasis (se confirma por la respuesta terapéutica y la histología).

La *displasia liquenoide* es una pretendida nueva entidad que Krutchkoff y col., describieron en 1985 y establecieron criterios histológicos para diferenciarla del

liquen plano, con el que, según los autores, comparten el mismo cuadro clínico. Se basan en tres parámetros; la presencia de cualquiera de ellos en una lesión liquenoide oral debe plantear serias dudas acerca de un diagnóstico de liquen plano.



**Fig. 23-22. Lique plano queratósico yugal.** A. HE  $\times 40$ . Epitelio pavimentoso de cubierta, hiperqueratósico y acantósico, con infiltrado linfomononuclear en banda en unión epitelioconectiva, cuya morfología sugiere la estructura del liquen. Como puede apreciarse, la muestra incluye tejido adiposo y vascular situado profundamente, libres de infiltrados inflamatorios. B. HE  $\times 100$ . Una visión más próxima permite establecer que se trata de ortoqueratosis, con estrato granuloso presente. Los infiltrados en banda están mayoritariamente constituidos por linfocitos e histiocitos. C. HE  $\times 200$ . La unión epitelioconectiva está fragilizada por la presencia de infiltrados linfomononucleares que en ocasiones permeabilizan al epitelio. Se produce un ligero plano de clivaje entre el epitelio y el conjuntivo subyacente en sectores, sitio electivo de acción de la noxa en el liquen plano. Se trata de una forma hiperplásica (queratósica) de liquen plano, que clínicamente puede expresarse como leucoplasia, con la que plantea el diagnóstico diferencial.



**Fig. 23-23. Lique atrófico.**

Cr  
displ  
rio m  
Inf  
del ca  
no ex

**Trata**

Eli  
oraba  
Corti  
Tacro  
cortic  
Ev  
tacto

**Fibra**

Es  
preva  
ambo  
vida.  
con el  
Las  
mucos  
Comie  
erosio  
con au  
den pa  
Sot





Fig. 23-24. Lique y cáncer. Lique hiperqueratósico con lesión ulcerogvegetante que representa a un carcinoma espinocelular.

**Criterios descalificadores para lique:** presencia de displasia citológica o arquitectural. Infiltrado inflamatorio mixto con abundantes células plasmáticas.

Infiltrado inflamatorio que afecta porciones profundas del corion (fig. 23-25). Para muchos autores esta entidad no existiría como tal.

#### Tratamiento

Eliminación de irritantes locales. Corticoide tópico en orabase o enjuagues en casos de lesiones puntuales. Corticoides por vía sistémica en brotes severos. Tacrolimus en crema al 0,03% en líquenes refractarios al corticoide. Ciclosporina. Retinoides.

Evaluar el cambio de obturaciones metálicas en contacto con la lesión. Eventual apoyo psicológico.

#### Fibrosis submucosa oral

Es una afección que no se observa en la Argentina; prevalece en la India, China y Vietnam. Se observa en ambos sexos, con predilección en la cuarta década de la vida. Se asocia con ciertos hábitos orales relacionados con el uso del mascado de areca/betel.

Las lesiones iniciales se localizan de preferencia en la mucosa yugal, el paladar, los labios y el piso de la boca. Comienza con ardor y formación de ampollas, vesículas y erosiones, la mucosa se torna de color blanquecino (fibrosis), con aumento de la rigidez de los tejidos con el tiempo; pueden palparse bandas fibrosas que limitan los movimientos.

Sobre estas lesiones pueden aparecer leucoplasias.

#### Sífilis

En el período tardío de la enfermedad, cada vez menos frecuente, suele presentar atrofia del dorso de la lengua (debido a la endarteritis obliterante) que en pacientes fumadores favorece el desarrollo de carcinomas de novo o sobre leucoplasias (fig. 23-26).

#### Diagnóstico diferencial

La serología para sífilis y las características clínicas e histológicas son confirmatorias.

#### Lesiones mucosas del lupus eritematoso crónico

Se trata de lesiones que clínicamente se presentan con un aspecto liquenoide. El paciente padece de la enfermedad en la piel, son poco frecuentes y deben ser vigiladas con regularidad (cada tres meses).

#### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con el lique plano.

#### Xeroderma pigmentoso

El xeroderma pigmentoso es un síndrome hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por una acentuada sensibilidad a la luz solar y el desarrollo de carcinomas cutáneos -carcinoma basocelular, epidermoide y melanoma- a edad temprana; ello se debe a un defecto

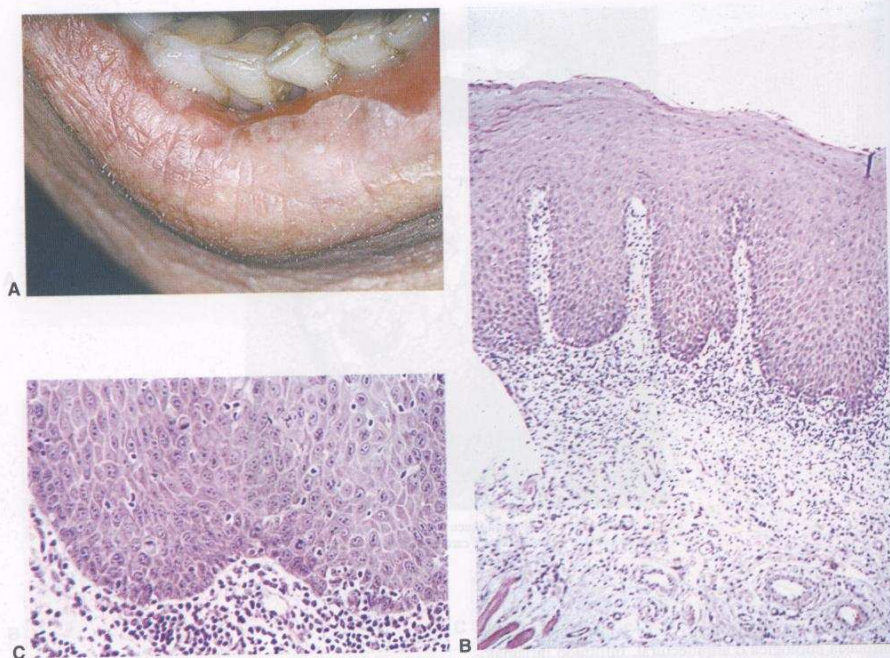


Fig. 23-25. A. Displasia liquenoide. Lesión blanca que no se desprende sobre el labio inferior. B. Displasia liquenoide. Imagen con bajo aumento. Epitelio paraqueratinizado, acantopapilomatoso, con aplastamiento de las crestas epiteliales interpapilares. Infiltrado inflamatorio yuxtapielal. (Gentileza de la Dra. A. Kessler.) C. Displasia liquenoide. Mayor aumento. Detalle de zona epitelial. Se observa degeneración vacuolar leve, moderado heteromorfismo nuclear, algunos nucléolos prominentes, pérdida de la polaridad de las células basales y mitosis en los estratos basal, suprabasal e intermedio. En el corion infiltrado linfocitario. (Gentileza de la Dra. A. Kessler.)

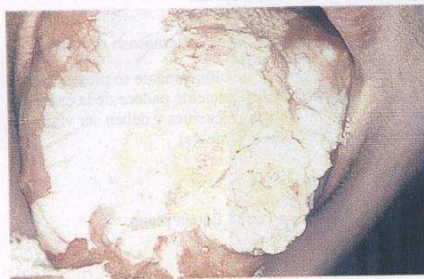


Fig. 23-26. Leucoplasia en lengua sífilítica.

bioquímico en su capacidad de reparar el DNA dañado por la luz ultravioleta. Afecta también la semimucosa

labial con la formación de queratitis actínicas crónicas y carcinomas epidermoides (fig. 23-27).

Este defecto o deficiencia en la reparación del DNA dañado les confiere una sensibilidad aumentada a los carcinógenos químicos y a la radiación ultravioleta. Se calcula que al menos el 42% de los pacientes con xeroderma pigmentoso por debajo de los 20 años ha desarrollado al menos un carcinoma basocelular y un carcinoma epidermoide, con una edad media de la aparición del primer tumor a los 8 años, lo cual representa una incidencia de cáncer cutáneo 4.800 veces superior a la de la población normal y presenta un riesgo 10.000 veces superior de carcinoma epidermoide de la punta de lengua. El efecto producido por estos cánceres y su tratamiento quirúrgico da lugar a cicatrices faciales muy importantes y a un compromiso en la supervivencia general de estos pacientes (70% a los 40 años). Los pacientes con xeroderma pigmentoso también tienen un riesgo mayor de desarro-

illar neop  
cerebral

#### Diagnós

Debe  
(poco fr

#### HIV-SII

La ina  
es otro e  
Puede  
linfomas  
(asociad

#### BIBLIO

- Cecotti E.  
Médic
- Cedeno B.  
ultraes  
clínica
- 0001-6
- Downer M.  
test pe
- Oncol
- Greer RO.  
kia: reg
- Dent A
- Krutchkoff  
hología
- Moret Y y  
Leucoc
- ISSN C
- Onofre M.  
aplica
- invasiv
- Oral R
- Pindborg JJ  
Sobin I
- mucosa
- Tumou
- Reibel J. P.  
cal, hi
- Crit Re
- Silverman  
Atlanta





Fig. 23-27. Xeroderma pigmentoso.

lar neoplasias internas, que incluyen cánceres oculares, cerebrales, linfoma, leucemia, etc.

### Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con otras enfermedades hereditarias (poco frecuentes).

### HIV-SIDA

La inmunodeficiencia adquirida por acción del virus es otro ejemplo de condición o estado premaligno.

Puede observarse en la cavidad oral el desarrollo de linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi epidémico (asociado con el HIV 8) y carcinomas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Cecotti E. Clínica Estomatológica. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993. p. 49-67.
- Cedeno BF y Finol JJ. Algunas consideraciones sobre la patología ultraestructural de los queratinocitos en leucoplasia bucal del tipo clínico homogéneo. Acta Odontol Venez 2005; 43 (1): 14-18. ISSN 0001-6365.
- Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. Oral Oncol 2004;40(3):264-73.
- Greer RO, McDowell JD, Hoering G. Proliferative verrucous leukoplakia: report of two cases and discussion of clinicopathology. J Calif Dent Assoc 1999;27(4):300-5.
- Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: A distinct histopathologic entity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;30:308-15.
- Moret Y y Sakkal R. Uso de los Antioxidantes en el tratamiento de la Leucoplasia Bucal. Acta Odontol Venez 2005; 43 (2): 210-214. ISSN 0001-6365.
- Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon 2001;91(5):335-540.
- Findborg JJ, Reichart PA, Smith CI, van der Wal JE in collaboration with Sobin LH. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed. WHO, International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer; 1997.
- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(1):47-62.
- Silverman S Jr. Oral Cancer. 3ª ed. The American Cancer Society Atlanta; 1990. p. 7-32.

## Hidroarsenicismo crónico regional endémico

Nélida B. Pietropaolo

### DEFINICIÓN

El hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) es una intoxicación crónica con arsénico (As) por consumo, durante años, de aguas provenientes de pozos artesianos y que determina patología fundamentalmente cutánea, con aumento de la incidencia de cáncer de piel y órganos internos.

### EPIDEMIOLOGÍA

El As y sus derivados se encuentran en la naturaleza libres y combinados con otros minerales en los suelos, en el aire y en el agua. En esta última llega por erosión de las rocas superficiales y volcánicas, pero también proviene de la actividad humana por el uso como insecticida, fungicida en diferentes cultivos, esterilizante del suelo y antiparasitario en baños del ganado.

En nuestro país, la zona endémica de HACRE la constituyen las provincias de Córdoba, Santiago del Estero, Chaco, La Pampa, Santa Fe y Buenos Aires. El hidroarsenicismo crónico también se ha observado en Chile, Taiwán, México, Tailandia y la India, en cada lugar con características clínicas particulares.

Cabe aclarar que pueden ocurrir intoxicaciones hídras con As por consumo de aguas contaminadas provenientes de minas o de establecimientos industriales, que producen manifestaciones tóxicas sistémicas variadas además de lesiones cutáneas diferentes del HACRE.

Cabe mencionar además que existe un cuadro de arsenicismo crónico medicamentoso, por la ingesta, en tiempos pasados, del licor de Fowler que se usaba para el tratamiento de la psoriasis, pero que ya no se utiliza.

Queda por nombrar la intoxicación aguda por ingestión suicida, accidental o criminal de As y, por último, la ingesta de alimentos o bebidas alcohólicas contaminados, que presentan cuadros clínicos variados.

### FISIOPATOLOGÍA

El contenido de As para que el agua sea potable debe ser: de hasta de 0,05 mg/litro de arsénico (As) en arsenito disódico y de hasta 0,12 mg/litro de As en arsénico molecular (cantidades máximas aceptadas por el ente regulador del suministro de agua potable en la Argentina).

Estas cifras no son iguales en todas partes del mundo, ya que varían según los organismos de salubridad de diferentes países.

Es interesante destacar que no todas las personas expuestas a aguas con alto contenido de As desarrollan la enfermedad y si bien la gran mayoría ocurre en adultos, se han observado casos en niños.

Respecto del efecto carcinógeno del As, estaría relacionado con una susceptibilidad especial del individuo para retener y fijar arsénico, retardando su eliminación. El As podría causar mutaciones cromosómicas, entre ellas la del oncógeno que codifica la proteína p53 y así dar lugar a la pérdida de sus efectos supresores tumorales. También, el As interferiría en los mecanismos del reparación del DNA: aquellos individuos con incapacidad de metilación hepática permitirían que el As pentavalente y el As trivalente se acumule y actúen a nivel de las enzimas reparadoras del DNA, aumentando el riesgo carcinogénico.

En publicaciones recientes, se involucra también al vanadio como responsable de las manifestaciones clínicas del HACRE, ya que se lo encuentra en las aguas de zonas arsenicales. Se postula su interacción química como cocarcinógeno en esta patología.

### CUADRO CLÍNICO

Se manifiesta generalmente desde los 35-40 años, aunque hay casos descritos en la infancia y la adolescencia, con leve predominio masculino.

El cuadro clínico del HACRE se caracteriza por la tríada de queratodermia palmoplantar, melanodermia y epitelomas.

Inicialmente ocurre hiperhidrosis palmoplantar con ardor, prurito y descamación. Por lo general este cuadro pasa inadvertido y precede a la queratodermia.

La queratodermia palmoplantar puede ser:

- a) difusa, o
- b) localizada: 1) verrugosa; 2) punctata; 3) excavada y 4) en bandas.

Según estas variantes, se aprecia un aumento del grosor de la epidermis que se torna dura, seca, áspera y con un tinte amarillo grisáceo o negruzco.

La queratodermia palmoplantar es un signo muy frecuente y característico de la enfermedad (fig. 23-28).

Pueden afectarse también el dorso de las manos y, con menos frecuencia de los pies con lesiones queratósicas, denominadas "queratomas", que en ocasiones ya constituyen epitelomas en el momento del examen físico.

Las uñas presentan estrías blanquecinas y en ellas se deposita arsénico, pero este signo no es patognomónico, ya que se encuentra en otras intoxicaciones (plomo, talio).

En una etapa más aparece la melanodermia arsenical (fig. 23-29). Se distribuye principalmente por el tronco y

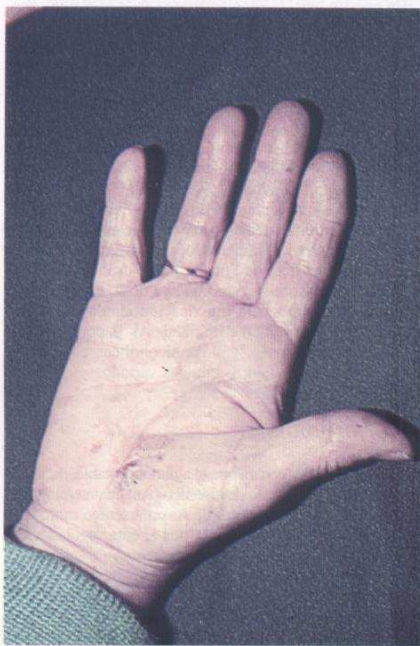


Fig. 23-28. A y B. Queratodermia palmar de tipo punctata. Se observa un "queratoma" en la eminencia tenar.

Fig. 23-29  
observa u  
Bowen (ep

la raíz d  
tinte que  
difusa o  
de lluvia  
una leuc

Por úl  
de expo  
arsenica  
epitelion  
epitelion  
el tronco  
nes de as  
de color  
Histológ  
lares, en  
y a epite  
enfermed  
lar in situ

El ars  
estados p  
localizac  
y bronqu  
sias, muc  
estados p  
los labios





Fig. 23-29. Leucomelanodermia del tronco; en la zona central se observa una placa eritematosa que corresponde a enfermedad de Bowen (epitelioma espinocelular in situ).

la raíz de los miembros (sitios no expuestos). Tiene un tinte que varía entre el gris pizarra y el negro. Puede ser difusa o circunscrita y adoptar una disposición en "gotas de lluvia", que alterna con manchas blancas, lo que forma una leucomelanodermia. Este signo es menos frecuente.

Por último, en un período variable de entre 5 y 20 años de exposición, comienzan a formarse los **carcinomas arsenicales** de la piel que con el tiempo constituyen una epiteliomatosis múltiple, aunque también puede haber epitelomas únicos; su localización es con preferencia en el tronco y en los miembros (zonas cubiertas). Son lesiones de aspecto variado: erosivas, seborreicas, verrugosas, de color gris o negruzco con bordes evertidos o perlados. Histológicamente corresponden a epitelomas basocelulares, en especial su forma superficial (fig. 23-30A y B) y a epitelomas espinocelulares; lo más frecuente es la enfermedad de Bowen, que es un epiteloma espinocelular in situ (véase fig. 23-29).

El arsénico puede asentarse en las mucosas y generar estados precancerosos que a larga terminan en cánceres de localizaciones varias, como las mucosas bucales, laríngeas y bronquiales. Puede provocar cambios de color, leucoplasias, mucosas más engrosadas, endurecidas, despididas y estados prepapilomatosos. Se ha visto leucoplasia oral en los labios, la zona retrocomisural, la lengua y las encías en



Fig. 23-30. Epitelioma basocelular superficial. A. Epitelioma en sectores pigmentados, de la cara anterior del tórax. B. Proliferación de células basaloideas atípicas en disposición horizontal en la dermis papilar y en conexión con la epidermis.

pacientes con HACRE en mayor proporción que en la población general (fig. 23-31) y en algunos casos asociados con epitelomas espinocelulares labiales y cáncer laríngeo. Es de destacar el trabajo de Biagini y col. realizado en la provincia de Córdoba, en el que se observó un número significativo de leucoplasias orales (23/100) en pacientes con HACRE en relación con la población nor-



Fig. 23-31. Leucoplasia del labio.

mal correspondiente a la misma zona geográfica. Se piensa que el arsénico en las aguas de consumo en una proporción mayor que lo normal puede ser una causa más de leucoplasias orales y cáncer de laringe.

Los pacientes con HACRE presentan una incidencia mayor en comparación con la población general de cáncer visceral, en especial de pulmón, laringe, tráquea, faringe y gastrointestinal (esófago, estómago, hígado).

## DIAGNÓSTICO

1. **Epidemiología:** conocer la zona endémica. Tener en cuenta los viajeros.
2. **Cuadro clínico:** queratoderma palmoplantar, melanoderma y epitelomas.
3. **Dosaje de As:** se puede hacer en el agua de la zona, en la orina y también en pelos y uñas. Estos últimos son de utilidad en casos de duda diagnóstica cuando el paciente ya no se encuentra en zona endémica, pues el As persiste por años acumulado en pelos y uñas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realiza con las otras queratodermias palmoplantares adquiridas: eccema, liquen plano, psoriasis, climatérica, micosis superficiales, sífilis. Las congénitas se manifiestan desde el nacimiento y pueden ser familiares o no, hecho que las aleja del HACRE.

Respecto de los epitelomas (basocelulares y espinocelulares) múltiples, recordamos que también pueden encontrarse en el síndrome del nevo basocelular (síndrome de Gorlin), en el xeroderma pigmentoso, en el síndrome de Bazex-Dupré-Christol, en la epidermodisplasia verruciforme, así como en otros síndromes, pero el examen clínico minucioso es suficiente para el diagnóstico.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La melanoderma puede desaparecer o persistir. La queratoderma palmoplantar persiste y las lesiones queratósicas de manos, pies y tronco evolucionan a cáncer cutáneo.

Puede desarrollarse cáncer de pulmón, laringe, tráquea y aparato gastrointestinal.

## TRATAMIENTO

Deben efectuarse controles periódicos de la piel, las mucosas (oral, laringe) y clínicos, con especial atención en el aparato respiratorio y el gastrointestinal.

Queratoderma palmoplantar: cremas emolientes sintomáticas.

Leucoplasias: tratamiento quirúrgico, criocirugía, láser. Epitelomas basocelulares: según localización, tipo histológico y tamaño, se realiza cirugía convencional, cirugía de Mohs, curetaje y electrocoagulación, criocirugía, radioterapia, láser, 5-fluoruracilo tópico, terapia fotodinámica, interferón.

Epitelomas espinocelulares: cirugía.

Se menciona el uso de retinoides orales para tratar los epitelomas múltiples y prevenir la aparición de otros. Dosis: isotretinoína: 4,5 mg/kg/día y acitretín: 1 mg/kg/día.

## PREVENCIÓN

Potabilización del agua en zonas con alto contenido de As. Efectuar estadísticas en las zona endémicas para evaluar la relación entre leucoplasias, cáncer cutáneo y de órganos internos en pacientes con HACRE y entre aquellos que no tienen manifestaciones arsenicales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar E, Parra M, Cantillo L, Gómez A. Intoxicación crónica por arsénico en el Zapote-Nicaragua 1996. *Med Cut ILA* 2000;28:168-73.
- Baza D, Iturre de Aguirre L, Aguirre S. Hidroarsenicismo crónico. *Piel* 2000;15:311-5.
- Biagini R. Hidroarsenicismo crónico en la República Argentina. *Med Cut ILA*. 1975;6:423-32.
- Cedeno BF y Finol HJ. Algunas consideraciones sobre la patología ultraestructural de los queratinocitos en leucoplasia bucal del tipo clínico homogéneo. *Acta Odontol. Venez.* 2005; 43,(1):14-18. ISSN 0001-6365.
- Consigli J, Maldonado S, Morsino J y col. HACRE (hidroarsenicismo crónico regional endémico). Manifestaciones clínico-cutáneas en 25 casos. *Rev Argent Dermatol* 1997;78:230-5.
- Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol*. 2004;40(3):264-73.
- Grinspan D. Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE). Las manifestaciones de la intoxicación arsenical por el agua de consumo. *Med Cut ILA*. 1985;13:85-109.
- Medina ML. Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) y patologías gingivoperiodontales en pobladores de Chaco (Argentina). Boletín del Instituto de Medicina Regional. UNNE 2004.
- Moret Y y Sakkal R. Uso de los Antioxidantes en el tratamiento de la Leucoplasia Bucal. *Acta Odontol. Venez.* 2005;43(2):210-214. ISSN 0001-6365.
- Tello E. HACREA (hidroarsenicismo crónico regional endémico argentino) Posible acción del vanadio como factor carcinogénico. *Arch Dermatol* 2002;52:179-84.
- Woolons A, Russell-Jones R. Chronic endemic hydroarsenicism. *Br J Dermatol* 1998;139:1092-6.

## Agradecimientos

Agradecemos la colaboración iconográfica del Prof. Dr. Horacio Cabo.



## Diagnóstico del cáncer bucal

## CONCEPTOS ACTUALES SOBRE ONCOGÉNESIS

En los últimos años se han producido adelantos importantes en oncología, en especial a lo atinente al origen de los cánceres, apoyados fundamentalmente en el desarrollo logrado en la ingeniería genética y la biología molecular.

En principio esto permitió evidenciar que el daño del material genético de una célula, es decir, su DNA puede ser el inicio de la formación de un cáncer. Ya se conocen sustancias químicas, radiaciones y virus que pueden dañar el DNA celular. Si bien la herencia en algunos cánceres tiene importancia, hoy sabemos que cerca del 80% de ellos se producen por efectos ambientales y que están estrechamente ligados a hábitos de vida y costumbres. De ahí la importancia capital de la prevención, hoy sustentada sobre bases más sólidas y científicamente comprobadas en muchos casos.

Los genes que se ocupan de la proliferación y la diferenciación celular se conocen como protooncogenes. Ellos se encargan, en la normalidad, de la división y la diferenciación de las células para que el organismo se desarrolle y se adapte al ambiente conforme a las leyes de la naturaleza. Cuando una sustancia química, un tipo de radiación o un virus interactúa con el DNA celular y lo daña, puede suceder que la alteración involucre a un protooncogén y lo altere de tal manera que la proteína o la enzima que tiene que producir sea defectiva, o que no la produzca en cantidad, tiempo y forma. Por esa circunstancia, en esa célula habrá cambios en su conducta proliferativa que pueden inducir a la formación de un cáncer.

Por otra parte existen genes denominados supresores de tumores que se encargan en general de detectar alteraciones en el DNA celular. Una vez reconocida una alteración, frenan el ciclo celular y buscan reparar el daño descubierto. Si lo logran, la célula continuará su ciclo sin problemas. Pero si ello no ocurre, inducen a la célula, o a un grupo de ellas, a la apoptosis, es decir, a la muerte celular programada. P53 es uno de los más conocidos de estos genes supresores y se lo ha llamado el guardián del genoma. Lamentablemente, ciertas sustancias químicas, algunas radiaciones y determinados virus pueden inacti-

var a estos genes y así neutralizar su función reparadora y protectora.

Por ello, el cáncer se constituiría a partir de una serie de pasos escalonados que involucran la transformación de protooncogenes en oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores.

Ya se han individualizado muchos de estos genes que participan en la constitución de determinados cánceres, con sus productos defectivos, las alteraciones genéticas que acontecen y en qué cánceres se han descrito.

Las células reciben a través de su membrana desde el espacio extracelular diversas informaciones para su funcionamiento que las captan por receptores específicos. Así, son conducidas por un proceso globalmente conocido como transducción de señales al núcleo de la célula donde se produce el proceso transcripcional, para luego generar en los ribosomas la traducción de la proteína o la enzima correspondiente. Cada una de estas funciones están regidas por genes, que en la normalidad garantizan con sus productos el funcionamiento normal de estos pasos.

El ciclo celular es un proceso fundamental en todo organismo. Está constituido por eventos bioquímicos y moleculares que conforman la rutina metabólica que una célula realiza para multiplicarse. Está compuesto por diferentes fases llamadas G1, S, G2 y M y está influido por señales de diferenciación celular y factores de crecimiento.

Una célula en reposo se encuentra en G0 y por un estímulo de un factor de crecimiento pasa a la fase G1, en donde realiza un control del material genético por medio de genes supresores de tumores, a través de un sitio llamado punto de restricción. Luego pasa a la fase S, donde se produce la síntesis del DNA que será monitorizado y eventualmente reparado en la fase G2 para pasar así a la fase M, donde se produce la mitosis. Terminada ésta, si continúa el estímulo proliferativo, se entrará en nuevos ciclos celulares. Una vez finalizado el estímulo del factor de crecimiento o al recibir una información de diferenciación, la célula pasará del punto de restricción de la fase G1 a la fase G0.

Podemos ejemplificar la acción de algunos oncogenes conocidos con la intención de dejar claros estos conceptos.

Cuando a una célula le llega un estímulo a través del factor de crecimiento epidérmico (EGF), éste es captado por un receptor del EGF, que es una proteína de transmembrana con una parte amino terminal hacia el exterior de la célula a la cual se une el EGF. La parte intracelular tiene una terminal con actividad cinasa de tirosina que se activa y transmite la información al interior celular cuando el EGF se une a la porción extracelular. El oncogén viral v-erb codifica una forma truncada de este receptor de EGF que carece de la parte extracelular del receptor. Esto hace que el receptor quede activado como si estuviese unido al EGF y mantenga en forma anormal una actividad permanente de cinasa de tirosina.

Otro ejemplo lo podemos hallar en la familia de protooncogenes celulares c-ras (H-ras, K-ras y N-ras). Son proteínas de 21.000 Da (por ello se conocen también como P21) que se hallan asociadas con la parte citoplasmática de la membrana celular. Las mutaciones puntuales en estos genes se vinculan con cánceres de pulmón, colon, páncreas, leucemias, carcinomas genitourinarios y

tiroideos. La proteína ras tiene una forma activa y una inactiva. La primera se constituye cuando ras se une a GTP (GTP-ras) y permite activar otra proteína llamada raf y así continuar la información hacia el núcleo celular. Su activación es temporal y vinculada a la GTPasa que hidroliza al GTP llevándolo a GDP. La forma inactiva es cuando ras está unido a GDP (GDP-ras). Las formas oncogénicas de ras inhiben la actividad GTPasa dejando que GTP-ras continúe enviando estímulos sobre raf.

El gen P53 codifica una proteína que al detectar un daño en el DNA bloquea la división celular en el punto de restricción de la fase G1 del ciclo celular. Intenta repararlo y si reconoce que esto es imposible, la P53 activa mecanismos que lleva a la célula a la apoptosis o muerte celular programada. Es uno de los genes implicados en muchos cánceres y se considera un marcador temprano de evolución en diferentes tipos de neoplasias.

Como venimos estableciendo en el desarrollo del tema, los desencadenantes para la constitución de un cáncer pueden ser sustancias químicas, radiaciones y virus.

Las sustancias químicas pueden actuar de dos formas. Como iniciadoras o como promotoras.

Se consideran iniciadoras aquellas capaces de interactuar con el DNA celular y producir alteraciones en los genes responsables de la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. De esta manera, transformarían protooncogenes en oncogenes e inhibirían la acción de genes supresores de tumores.

Las promotoras son sustancias que no interactúan con el DNA, sino que estimulan la división celular por otros mecanismos y logran que en las células hijas queden los cambios genéticos producidos en la iniciación. La acumulación de una serie de cambios más algunas mutaciones espontáneas que van ocurriendo en la población celular así constituida terminan por generar una formación neoplásica.

Estas alteraciones se han conceptualizado en el esquema de la carcinogénesis química. En él se establece que la iniciación o la promoción solas no producen cáncer. Primero la promoción y luego la iniciación, tampoco. Para que se produzca cáncer, primero debe actuar la iniciación y luego la promoción (fig. 24-1).

Estos conceptos fueron experimentados en piel de ratón y generaron la teoría de la carcinogénesis química en diversas etapas: iniciación, promoción, conversión y progresión.

También son aplicables a la carcinogénesis física y viral.

La **iniciación** es la etapa donde la acción de un carcinógeno produce un cambio genético inicial que es heredado por las células hijas. En la carcinogénesis química, el precarcinógeno debe ser activado para interactuar con el DNA y conservar ese estado a pesar de los mecanismos desintoxicadores de las células. Así, carcinógenos químicos y virus deben ingresar en el núcleo e insertarse en un sitio determinado del DNA, alterar los protooncogenes y los genes supresores de tumores y resistir los mecanismos de reparación del material genético. En la carcinogénesis física, las radiaciones afectarán directamente al DNA o lo harán a través de la formación de radicales libres.

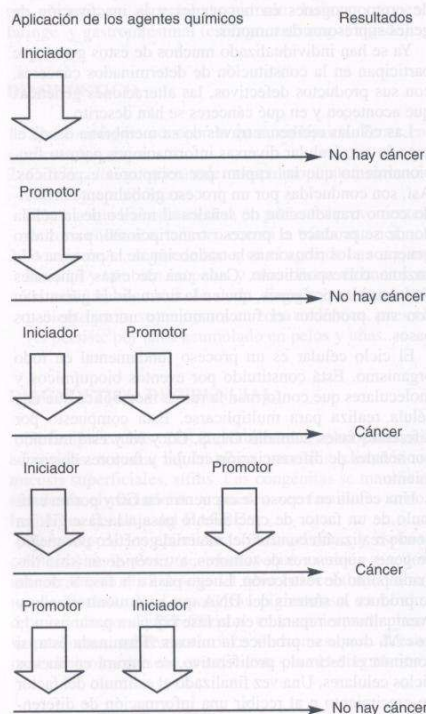


Fig. 24-1. Gráfico que ilustra la carcinogénesis. Las flechas horizontales representan tiempo. La promoción puede suceder inmediatamente o un tiempo después para el desarrollo del cáncer. Hay sustancias que son iniciadoras y promotoras a la vez, en especial si su acción persiste por algún tiempo.

La célula vez antes el DNA. constante en estos las inicia mitan id por lo q malignas ducidas :

La pro mulan la genes alt células h exposici distinta : fenoles y interactú

Enton en el DN acción d período donde se nes, per acción c dado, cu cientes e plásica, miento a ante el c

La pr células p una verd acción act detectab

## FACTO

Como radiación versos ca

Las su mero en es decir otras a u lencia de blecer e quien de escroto e Inglaterra bajadore cía el de

En el te sentid

El pro solución sustancia biosegur

Se ha como re en medic



La célula iniciada debe replicarse por lo menos una vez antes de 72 horas o a lo sumo 96 para fijar el daño en el DNA. En los tejidos lábiles hay un recambio celular constante. Por lo tanto, se ha postulado que la iniciación en estos tejidos debe afectar a células troncales. Las células iniciadas no presentan cambios fenotípicos que permitan identificarlas ni tienen autonomía de crecimiento, por lo que no pueden considerarse células neoplásicas malignas, pero son susceptibles de considerarse y conducidas a la transformación maligna.

La **promoción** consiste en la acción de agentes que estimulan la proliferación celular permitiendo que el o los genes alterados por el iniciador se expresen en un grupo de células hijas. Su acción es gradual y se requieren múltiples exposiciones para lograr el cometido. Son sustancias de distinta naturaleza, como ésteres del folb, hormonas, fenoles y algunos fármacos como el fenobarbital que no interactúan con el DNA pero inducen proliferación.

Entonces, la iniciación produce un cambio heredable en el DNA, que es transferido a las células hijas por la acción de la promoción. Estas etapas forman parte del período preneoplásico de la transformación cancerosa donde se constituye una población celular con alteraciones, pero con posibilidades de reversión si cesara la acción de los agentes carcinógenos. En un momento dado, cuando se acumulan los cambios genéticos suficientes en alguna célula, se produce la **conversión** neoplásica, donde la población celular presenta un crecimiento autónomo y descontrolado que ya no se revierte ante el cese de acción de los agentes causales.

La **progresión** comienza con la segregación por las células promovidas de factores angiogénicos, que lleva a una verdadera explosión demográfica con una proliferación activa de células transformadas y el tumor se torna detectable clínicamente.

### FACTORES DE RIESGO

Como venimos diciendo, existen sustancias químicas, radiaciones y virus que han demostrado ser causa de diversos cánceres.

Las sustancias químicas se fueron documentando primero en relación con cánceres en distintas ocupaciones, es decir que un grupo de personas expuestas más que otras a una sustancia determinada tenían mayor prevalencia de un tipo de cáncer. Uno de los primeros en establecer esta asociación fue Sir Percival Pott en 1775, quien destacó la alta incidencia de cáncer en la piel del escroto en hombres que trabajaban de desolladores en Inglaterra. La presencia del hollín en la piel de estos trabajadores, quienes carecían de trajes protectores, producía el desarrollo de esta neoplasia.

En el cuadro 24-1 se destacan algunos ejemplos en este sentido.

El problema del cáncer ocupacional está en gran parte solucionado con el cese de la manufactura o el uso de las sustancias carcinógenas o con las debidas medidas de bioseguridad.

Se ha observado también la aparición de cánceres como resultado de medidas diagnósticas y terapéuticas en medicina (cuadro 24-2).

**Cuadro 24-1. Cáncer ocupacional**

Agente	Ocupación	Cáncer
Ashesos	Acilleros, industrias de aislantes	Pleura, bronquios, peritoneo
Arsénico	Minería, fundiciones, industria vitivinícola	Piel, bronquios
Benceno	Industrias de gomas y barnices	Leucemias
Cloruro de vinilo	Industrias de PVC	Hígado
Hidrocarburos polícíclicos (alquitrán, hollín, aceites)	Diversas industrias, mineros del carbón	Piel y bronquios
Radiación ionizante	Mineros (uranios)	Bronquios
Radiación X, radio	Radiólogos, odontólogos	Piel, dedos de la mano
Radiación UV	Campeños, marineros	Piel

Además una serie de alimentos o condiciones ligadas a su preservación se han incriminado en la génesis de diversos cánceres (cuadro 24-3).

Pero, sin duda, uno de los cancerígenos más estudiados y confirmados es el tabaco, muy especialmente ligado al cáncer de pulmón, tráquea, bronquios, laringe, labios, cavidad oral, faringe y esófago. En menor grado también se lo vincula a los cánceres de vejiga, riñón, cuello uterino, páncreas y estómago. El riesgo de cáncer de pulmón es 8 a 14 veces mayor en fumadores que en no fumadores.

En el tabaco están presentes carcinógenos iniciadores y promotores en la fase gaseosa y particulada del cigarrillo.

Las sustancias incriminadas como carcinógenas presentes en el humo del cigarrillo son numerosas, a saber: nitrosaminas, benzo(a)pireno, dibenzantraceno, benzo(a)fluoranteno, dibenzopireno, dibenz(a)acridina, benzofenantreno, criseno, metilfluoranteno, formaldehído. Muchas de ellas poseen comprobada acción iniciadora y algunas (formaldehído) tienen acción promotora, de allí la importante acción carcinógena del tabaco.

**Cuadro 24-2. Cáncer iatrogénico**

Agente	Cáncer
Agentes alquilantes	Estómago, colon, recto
Andrógenos	Hígado
Anticonceptivos	Hígado
Estrógenos	Vagina, mama
Inmunosupresores	Reticulosarcoma, sarcoma de Kaposi
Rayos X	Diversos tipos
Thorotrast	Sistema reticuloendotelial
Torio	Hueso



**Cuadro 24-3. Cáncer y dieta**

Agente	Cáncer
Aflatoxina	Hepatocelular y nasofaringeo
Aminas primarias y secundarias	Gástrico
Alcohol	Hepático, esófago, bucal
Deficiencia de fibras	Colon
Nitritos y nitritos	Gástricos
Alimentos ahumados	Gástricos
Lípidos	Mama, colon, endometrio

Este hábito es perjudicial no sólo para el que fuma, sino también para el llamado fumador pasivo, que es aquel que sin tener el hábito comparte una habitación con quienes fuman e inhala el aire contaminado. Los efectos nocivos del tabaco en los fumadores pasivos se han podido establecer en fetos, niños y adultos. Los fetos de madres fumadoras han mostrado bajo peso al nacer e incidencia aumentada de mortalidad perinatal. Los niños de padres fumadores han mostrado incidencia aumentada de síndrome de muerte súbita infantil, de infecciones respiratorias y de alergias, así como volumen respiratorio medio disminuido, probabilidad aumentada de ser fumador, tasas de cáncer aumentadas y menor desarrollo de habilidades en lectura y matemáticas. Los adultos que conviven con fumadores inhalando el aire viciado demostraron aumento de síntomas en enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, volumen respiratorio medio disminuido, incidencia aumentada en cánceres de pulmón y riesgo aumentado de muerte por cardiopatía isquémica.

Sobre la carcinogénesis física se sabe que las radiaciones electromagnéticas, representadas por rayos X y gamma, las particuladas como las partículas alfa, beta, protones y neutrones y la radiación ultravioleta pueden dañar el DNA celular y llevar a la producción de células iniciadas, que, si no se reparan o eliminan, pueden sufrir efectos promotores que las lleven a constituir un cáncer. La acción de las radiaciones ionizantes puede ejercerse directamente sobre las macromoléculas o en forma indirecta, al interactuar con el agua o con oxígeno molecular, y generar radicales libres que son los que producen el daño celular al dañar el DNA.

La etiología viral del cáncer, que hace unos años parecía que explicaría todo, quedó restringida a un 15% aproximadamente de neoplasias que obedecen a esta causa. En el cuadro 24-4 se presentan los virus humanos con propiedades oncogénicas descritos hasta el presente.

La medicina preventiva nos enseña que la historia natural del cáncer, desde el comienzo hasta la muerte, puede interrumpirse en tres ocasiones principales, previniendo el deterioro progresivo que significa el pasaje hacia el estadio siguiente, más grave. Se conoce como **prevención primaria** a la promoción de la salud y la reducción del riesgo. Promueve estilos de vida sanos para la población que reduzcan la exposición a los peligros ambientales que podrían desencadenar un cáncer. La

**prevención secundaria** implica el reconocimiento sistemático y el diagnóstico precoz para identificar y tratar tempranamente las lesiones precancerosas o los cánceres incipientes. La **prevención terciaria** se refiere al tratamiento de los pacientes con cáncer ya desarrollado para evitar las complicaciones clínicas y el desarrollo de recidivas, que promueva una rehabilitación rápida, la limitación de la incapacidad y la inserción social del paciente en las mejores condiciones.

Como hemos anticipado, en la etiología del cáncer están involucradas sustancias químicas y físicas con las que se puede tener contacto a través de una actividad laboral, en forma accidental, por tratamientos médicos y, fundamentalmente, por hábitos y costumbres de vida (alimentación, tabaco, alcohol, exposición al sol, etc.). También una serie de virus se vinculan a la génesis del cáncer.

La prevención primaria tiene que enfrentar estas situaciones. En cuanto a la exposición laboral, existen medidas de bioseguridad que controlan el problema y hoy en día el cáncer ocupacional no es de gran preocupación; se calcula en alrededor del 1% o menos las posibilidades en este sentido. En cuanto a los tratamientos médicos o diagnósticos, debemos decir que se encuentran bien controlados y que si bien algunos tratamientos médicos llevan implícita la posibilidad de un cáncer futuro, por ejemplo la terapéutica inmunosupresora en trasplantes de órganos, se realizan para resolver situaciones de una gravedad que conlleva la posibilidad de muerte inminente.

Lo más importante de la prevención primaria está dirigido a crear estilos de vida más sanos. Lograr una alimentación que reúna los requisitos necesarios y eliminar

**Cuadro 24-4. Virus humanos con propiedades oncogénicas**

Familia	Tipo	Tumor
Hepadnavirus	Hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
Virus hepatotrópicos	Hepatitis C	Carcinoma hepatocelular
Herpesvirus	Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Linfoma inmunoblástico Carcinoma nasofaríngeo Enfermedad de Hodgkin
	HHV-8	Sarcoma de Kaposi Linfoma B cav. corp. Enfermedad de Castleman
Papilomavirus	HPV-16,18,33,39	Cánceres anogenitales, vías respiratorias superiores Carcinoma oral
	HPV-5,8,14,17	Carcinoma de piel
Poliomavirus	BK,JC	Tumores neurales Insulinoma Mesoteliomas
Retrovirus	HTLV-1	Linfoma/leucemia T del adulto
	HTLV-2	Linfoma de células peludas

hábitos  
riamente  
car que

No co  
compro  
mascar

Ajust  
calorías  
enferm  
monoin  
cula al  
cáncere

Evita  
caloría  
Aun

fibras c  
tir la co  
en gras  
mulació  
bico log  
colon d  
llamada  
tema co  
las fibr

Const  
tas, qu  
dantes  
acción  
jecimie  
cales li  
de fruta  
racione

Evita  
mados  
sa gast

Lim

pretra  
nos du  
de las  
eficacia  
tancias  
neutral  
propil  
soja o  
(triptó  
miente  
las gra  
salir de  
cocción

Aun  
el con  
natado

Cor

alcoho  
sido in  
embar  
útiles

diarias  
Bebe  
dos p  
brinda



iento siste-  
tar y tratar  
se cánceres  
re al trata-  
llado para  
lo de reci-  
la limita-  
el paciente

del cáncer  
as con las  
actividad  
médicos y,  
de vida  
sol, etc.).  
énesis del

estas situa-  
ten medi-  
y hoy en  
ción; se  
idades en  
médicos o  
bien con-  
dicos lle-  
turo, por  
plantes de  
una gran-  
minente.  
está diri-  
una ali-  
eliminar

hábitos nocivos, muy arraigados y estimulados publicita-  
riamente, como el tabaquismo. Así es importante desta-  
car que para prevenir el cáncer en general se recomienda:

**No consumir tabaco de ninguna forma**, ya que están  
comprobados sus efectos nocivos a través del fumar,  
mascar o inhalar en forma pasiva.

**Ajustar la ingesta diaria de grasas al 20% de las  
calorías o menos y elegir lípidos de menor riesgo para  
enfermedades cardíacas y cáncer como son los aceites  
monoinsaturados.** La ingestión excesiva de grasa se vin-  
cula al cáncer de mama fundamentalmente y a varios  
cánceres de la economía.

**Evitar la obesidad y ajustar la ingesta global de  
calorías a las necesidades energéticas.**

**Aumentar la ingesta de alimentos que contengan  
fibras de cereales integrales.** Con esto se logra comba-  
tir la constipación, habitual en dietas occidentales ricas  
en grasas y pobres en fibras. La permanencia y la acu-  
mulación de ácidos biliares y el almacenamiento anaeró-  
bico lograrían el contacto prolongado con la mucosa del  
colon de estas sustancias con capacidades genotóxicas,  
llamadas en general fecapentaenos. Si bien todavía es un  
tema controversial no se duda del papel beneficioso de  
las fibras para el tránsito intestinal.

**Consumir más verduras, derivados de la soja y fru-  
tas, que son excelentes fuentes de vitaminas, antioxi-  
dantes, anticancerígenos, minerales y fibras.** La  
acción de los antioxidantes es importante contra el enve-  
jecimiento celular y el cáncer, ya que eliminan los radi-  
cales libres que actúan en ese sentido. El consumo diario  
de frutas y verduras debería ser, como mínimo, de cinco  
raciones.

**Evitar los alimentos en salazón, encurtidos o ahu-  
madados.** Los nitritos son irritantes nocivos para la muco-  
sa gastrointestinal.

**Limitar la ingesta de alimentos fritos o asados, o  
pretratarlos para eliminar la formación de carcinóge-  
nos durante la preparación.** En la cocción tradicional  
de las carnes suelen formarse aminas aromáticas hetero-  
cíclicas (AAH) por pirólisis de la creatinina. Estas sus-  
tancias demostraron que son potentes carcinógenos. Su  
neutralización se podría lograr con antioxidantes como el  
propil galato o el hidroxianisól butilado, la proteína de la  
soja o determinados aminoácidos que contengan indol  
(triptófano y prolina). También es efectivo un pretrata-  
miento de las carnes en horno de microondas, para que  
las grasas y los jugos que contengan creatinina puedan  
salir de las carnes y evitar así la formación de AAH en la  
cocción.

**Aumentar la ingesta de calcio y magnesio mediante  
el consumo de productos lácteos descremados o des-  
natados, leche o yogur y determinadas verduras.**

**Consumir bebidas alcohólicas con moderación.** El  
alcohol solo, y mucho más combinado con el tabaco, ha  
sido incriminado en la génesis de varios cánceres. Sin  
embargo, el vino tinto contiene antioxidantes que serían  
útiles si se consume moderadamente (una o dos copas  
diarias).

**Beber alrededor de 1,5 litros de agua u otros líqui-  
dos por día.** El té es una infusión interesante, porque  
brinda además una buena dosis de antioxidantes.

**Tomar medidas de cuidado ante la exposición a la  
luz solar.** Las personas de mayor riesgo son las pelirro-  
jas y las de piel clara.

**Practicar ejercicios con regularidad.** Para ello es  
conveniente un estudio médico previo, para controlar la  
presión arterial y los niveles séricos de colesterol y con-  
firmar la permeabilidad cardiovascular.

En cuanto a la prevención primaria sobre los virus que  
pueden desarrollar cáncer, recordemos que para la hepa-  
titis B existe una vacuna de probada eficacia que sería  
indirectamente la primera vacuna contra un cáncer. El  
HPV es de suma importancia en la génesis de cáncer de  
cuello uterino fundamentalmente, aunque se le está pre-  
stando mucha atención en otras ubicaciones, como la  
mucosa oral. En realidad, su control entra más en lo que  
se refiere a la prevención secundaria.

Precisamente en este sentido debemos destacar la  
importancia de los diagnósticos sistemáticos mediante la  
consulta periódica a distintos especialistas, siguiendo  
regímenes de control ajustados a las edades y sectores del  
organismo. El autoexamen y la consulta oportuna que  
permita la detección y el tratamiento adecuado, lo más  
temprano posible, de una lesión cancerosa o de aquellas  
que sin ser cáncer tienen mayor posibilidad estadística  
de serlo que el tejido homólogo normal (lesión precan-  
cerosa).

En lo que respecta al cáncer en general, existen seña-  
les de alarma que deben motivar una consulta especiali-  
zada ante su descubrimiento:

- Herida que no cicatriza.
- Cambio en una verruga o un lunar.
- Ronquera o tos persistentes.
- Nódulo en la mama u otro lugar.
- Cambio persistente en hábitos urinarios.
- Hemorragias (hemoptisis, melena, metrorragia).
- Dificultad para tragar o indigestión persistente.
- Pérdida injustificada de peso corporal.

Para el cáncer oral en particular podemos establecer  
también algunas señales importantes:

- Manchas blancas que no se desprenden por raspado.
- Heridas que no cicatrizan en una semana.
- Movilidad dentaria sin causa aparente.
- Expulsión espontánea de una pieza dentaria.
- Anestesia o parestesia en cualquier sector de la boca.
- Asimetría facial progresiva.
- Adenopatías indoloras fijas o móviles.
- Cualquier crecimiento localizado de tejidos.
- Desadaptación de prótesis.
- Alteración en la movilidad lingual.

Debemos destacar que para localizaciones del cáncer  
como mama, útero, próstata y colorrectal desde hace  
tiempo hay protocolos de detección precoz que se han  
ido perfeccionando y han posibilitado interesantes dismi-  
nuciones en la morbilidad. Para el cáncer oral es  
interesante instruir a los pacientes en el autoexamen de la  
boca, con revisión periódica en la búsqueda sistemática  
de lesiones cancerosas o precancerosas.

atocelular  
atocelular  
litt  
oblastico  
faringeo  
Hodgkin  
osi  
corp.  
Estleman  
itales,  
as  
el  
s  
a T del  
as



Si se cumplen los lineamientos de la prevención primaria y secundaria para el cáncer en general y el bucal en particular, los índices de morbilidad actual disminuirían de manera significativa.

## RESUMEN EPIDEMIOLÓGICO

El cáncer bucal constituye una enfermedad con implicaciones no sólo físicas sino también psicológicas y sociales.

Con un diagnóstico habitualmente realizado en etapas avanzadas según las estadísticas y con un todavía incomprensible desconocimiento por parte de la población y de algunos profesionales en cuanto a la prevención y al diagnóstico diferencial, respectivamente, los servicios especializados siguen recibiendo enfermos con pronósticos inciertos.

El papel del profesional en el diagnóstico precoz es fundamental, ya que está demostrado que la detección de tumores de menos de 2 cm, así como el conocimiento y el diagnóstico de las lesiones cancerizables impide la progresión de la enfermedad hacia etapas más avanzadas que pueden llevar a la muerte del paciente.

Si bien en todos los países no existe un registro nacional único de cáncer y en ese caso los datos provienen de servicios especializados, cátedras e instituciones públicas o privadas que publican sus propios registros, existen informes epidemiológicos consensuados por la mayoría de los autores.

Su incidencia anual varía de acuerdo con el área geográfica que se estudie. En los países industrializados es de 2 a 4 casos por 100.000 habitantes y en algunas poblaciones de Asia llega a 25 casos por 100.000 habitantes. El uso de tabaco en sus diferentes presentaciones junto con otros hábitos lesivos convierten en esos países al cáncer bucal en la segunda forma de cáncer más frecuente.

En la Argentina, según los registros de mortalidad por cáncer bucal de la OMS, ocupa el tercer lugar como causa de muerte en relación con otras localizaciones, posición que permaneció invariable entre 1987 y 1996.

La relación varón-mujer, con variantes según las regiones, es en la actualidad de alrededor de 2-3:1, brecha que fue disminuyendo desde 1950 como consecuencia del aumento de casos en la mujer.

La edad promedio en el momento del diagnóstico es alrededor de los 60 años, con una tendencia actual a la aparición en personas más jóvenes.

Para la National Cancer Basa Date de USA, el tipo histológico más común es el carcinoma espinocelular (86,3%), el 5,9% corresponde a adenocarcinomas y el 1,4%, a los linfomas. Es de destacar el desarrollo de melanomas, sarcomas y metástasis de primitivos en otras localizaciones.

La localización más frecuente es la lengua; le siguen la orofaringe, los labios, el piso de la boca, la encía, la mucosa de los carrillos, la mucosa de los labios y el paladar blando.

Es en extremo raro en la comisura y de la boca en el dorso de la lengua.

En los ambientes rurales y en las clases sociales con menos recursos se observa una prevalencia significativa.

El tener en cuenta estos datos, junto con los factores de riesgo que podamos detectar en nuestros pacientes, será de gran utilidad para por lo menos sospechar la presencia de un cáncer en la cavidad bucal.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CÁNCER BUCAL

### Signos más comunes

**Ulceración o erosión:** hay destrucción del epitelio debido a las diferencias en la maduración celular, pérdida de unión intercelular y ruptura de la lámina basal.

**Eritema:** la atrofia del epitelio y la falta de queratinización permiten visualizar el enrojecimiento por la inflamación de la dermis.

En diferentes estudios sobre la coloración de los carcinomas espinocelulares en etapas tempranas se encontró que predominan el rojo, el rojo y blanco moteado y el blanco solo. La superficie de aspecto granular como factor de ayuda en el diagnóstico se detectó en el 60% de los casos (INOR Santana y Miranda).

**Induración:** la induración de la base del tumor se debe a la infiltración subepitelial del carcinoma que, junto con la inflamación existente, presenta una consistencia dura a la palpación.

**Fijación:** en su crecimiento, las células neoplásicas pueden invadir áreas profundas, sobre todo músculo y hueso.

**Cronicidad:** no cicatriza en forma espontánea ni es una lesión reversible. No desaparece sin tratamiento específico. Sin embargo, en la bibliografía se encuentran casos de remisión espontánea (Farber).

**Adenopatías:** el compromiso ganglionar puede estar presente según el estado evolutivo en que se realiza la consulta.

**Leucoplasia y eritroplasia:** véase "Lesiones cancerizables".

Santana Garay, en un estudio sobre 311 casos de carcinomas espinocelulares realizado en Cuba describe en primer lugar a la úlcera con bordes emergentes como la imagen clínica más común, seguida por la úlcera de bordes planos, mancha roja, mancha blanca, exofítica (coliflor), úlcera o grieta infiltrante, úlcera excavada (en sacabocados), nodular submucosa y nodular vegetante.

### Síntomas más comunes

De acuerdo con diferentes estudios, se considera que los síntomas estuvieron presentes durante cuatro a cinco meses, con una variación de algunas semanas a un año.

Algunos crecen en forma lenta y otros tienen un comportamiento agresivo y duplican su tamaño en días o semanas.

**Dolor:** en algunos pacientes, el dolor está ausente, sobre todo en los primeros estadios. Otros refieren en la consulta un dolor intenso, en particular en la localización lingual, que se extiende hacia el oído.

Puede haber ligera molestia, irritación, ardor y tumefacción.

Disr  
Par  
Ane  
San  
Mov  
dentar  
Asir

Locali

Es c  
alto ri  
estos a  
concen  
piso de  
mado c  
dar bla  
no retro  
del tríg  
Un  
exhaus  
diagnó  
mental

CLÍNICA  
LOCAL

Com  
mucosa  
La in  
correcta  
vista, a  
coz.  
El c  
tir de u  
dos pr  
ulcerac

Carcin

Se v  
rior es  
sición  
superar  
En g  
dos por  
lizado e  
les, jarc  
Pued  
ca prev  
infrecu  
El se  
den lle  
con una  
prende  
ausente  
Pued  
ras cor  
maniob  
cia de l



**Disminución de la movilidad lingual.****Parestesia.****Anestesia.****Sangrado:** puede ser provocado o espontáneo.**Movilidad y/o pérdida espontánea de una pieza dentaria (sin causa aparente).****Asimetría facial.****Localizaciones de alto riesgo**

Es oportuno recordar las llamadas "localizaciones de alto riesgo", propuestas por Mashberg y Samit. Para estos autores existen tres áreas específicas en las que se concentran más del 90% de los cánceres de la boca: el piso de la boca, la cara ventrolateral de la lengua y el llamado complejo paladar blando. Éste comprende el paladar blando propiamente dicho, el sector lingual del trigono retromolar y la unión de la lengua y el pilar anterior del trigono.

Un interrogatorio correcto y un examen clínico exhaustivo, junto con el uso racional de los métodos de diagnóstico que se exponen en este texto, serán fundamentales para identificar definitivamente la lesión.

**CLÍNICA DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DEL CÁNCER BUCAL**

Como ya se dijo, la mayoría de los cánceres de la mucosa bucal son carcinomas espinocelulares.

La insistencia en la realización de un examen clínico correcto, se debe a que al estar los tejidos bucales a la vista, aumentan las posibilidades de un diagnóstico precoz.

El cáncer puede desarrollarse de novo, es decir, a partir de un área de tejido sano, o derivar de tejidos alterados previamente (leucoplasias, eritroplasias, atrofas, ulceraciones, etc.).

**Carcinoma del labio (borde bermellón)**

Se ve más en hombres que en mujeres. El labio inferior es el más afectado, posiblemente por su mayor exposición a la radiación actínica. El 90% de los pacientes superan los 45 años y la mitad tiene 65 años o más.

En general está asociado con los biotipos caracterizados por piel blanca y ojos claros, cuya actividad se ha realizado en su mayor parte bajo la exposición solar (albañiles, jardineros, pescadores, trabajadores rurales, etc.).

Puede haberse desarrollado sobre una queratitis actínica previa (fig. 24-2) o una leucoplasia, aunque no es infrecuente el desarrollo de novo.

El sol, el cigarrillo, la pipa y los hábitos lesivos pueden llevar al desarrollo de lesiones que suelen cubrirse con una costra hemática o melisérica que el paciente desprende y luego se vuelve a formar. El dolor suele estar ausente, aun en etapas avanzadas.

Puede verse en forma de erosiones, ulceraciones, úlceras con bordes vegetantes y siempre, a la palpación, manobra que no debemos olvidar de realizar, la presencia de la induración de la base.

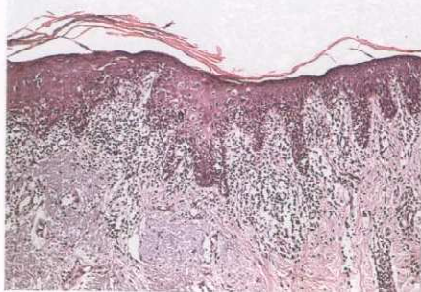
Habitualmente son bien diferenciados. Este tipo histológico produce metástasis regional en el 6% de los casos, mientras que los poco diferenciados lo hacen en alrededor del 50% de los casos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con queratocantoma, blastomicosis, granuloma piógeno, queratitis crónica, etc. (fig. 24-3A-F).

**Carcinoma de la superficie mucosa de los labios**

Se observa con una frecuencia mucho menor.

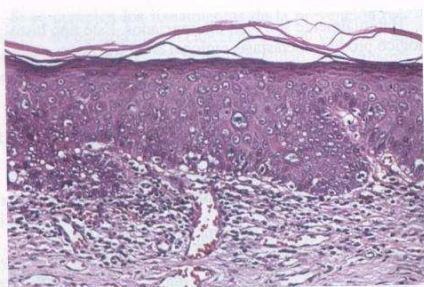
Demográficamente se asocia con el hábito de colocar tabaco en el surco labial (solo o en combinación con cal apagada o nuez de betel, hojas de betel, cal apagada y cateú). Hemos visto casos de desarrollo sin lesiones previas ni hábitos preexistentes. Se ve más en mujeres que en hombres.

**A****B**

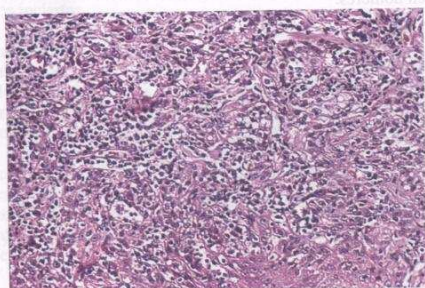
**Fig. 24-2.** Carcinoma epidermoide bien diferenciado sin queratosis actínica. **A.** HE  $\times 100$ . Epitelio pavimentoso del labio, con ortoqueratosis superficial, estrato granuloso fino y desorganización de los restantes estratos celulares, que configuran una displasia al menos moderada, con crestas interpapilares finas, que se profundizan en el corion o se fusionan con otras adyacentes. Infiltrados linfomononucleares en la interfaz epitelio-conectiva, con importante elastosis subyacente (efecto actínico). **B.** HE  $\times 200$ . Epitelio pavimentoso con capa granulosa presente, debajo de un fino estrato ortoqueratósico. El estrato espiroso ha perdido la polaridad de sus células, destacando la morfología de los núcleos ovoides que no logran horizontalizarse hasta el estrato granuloso. Se destaca que la displasia ocupa casi todo el espesor del epitelio y configura una displasia grave. Discretos infiltrados linfoides en el corion.

(Continúa)

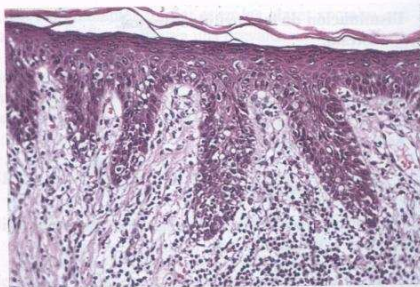




C



D



E

**Fig. 24-2. (Cont.)** C. HE  $\times 200$ . Epitelio de menor espesor, con importantes cambios de atipia epitelial, con algún núcleo grande, claro, con grueso nucléolo situado lejos del estrato basal. También llama la atención el aumento en el número de melanocitos basales, normalmente separados entre sí por 10 queratinocitos basales (aquí están contiguos o separados por 1 a 5 células basales). Asimismo, en el sector izquierdo de la imagen se aprecia un brote epitelial que está comenzando un proceso microinvasor del corion, rodeado por linfomononucleares. D. HE  $\times 200$ . Sector de carcinoma invasivo incipiente, con desorganización de la unión epitelio-conectiva, con células que atraviesan la membrana basal y se interdigitan con infiltrados linfomononucleares muy densos. E. HE  $\times 200$ . Otro sector de epitelio con crestas interpapilares alargadas, con frecuentes melanocitos basales, alteraciones en la polaridad celular e infiltrados linfoides papilares. Se trata de una queratosis actínica, con cambios epiteliales ostensibles que van desde la displasia moderada a la grave-carcinoma in situ y al carcinoma microinvasor. Es interesante consignar la asociación en este proceso de la hiperplasia melanocítica, en ocasiones asociada también con displasia melanocítica. Se aprecia un continuum patológico desde la hiperplasia asociada con displasia epitelial, que se hace más grave y luego termina en un carcinoma microinvasor.

Puede presentarse como una pequeña lesión exofítica, roja o roja y blanca de aspecto vegetante, localizada en un tercio de la mucosa labial o como una extensa lesión ulcerovegetante que ocupa los tres tercios labiales (fig. 24-4A-E).

Produce metástasis con más frecuencia que el cáncer del borde bermellón.

#### Carcinoma de la comisura labial

Es infrecuente; cuando se desarrolla, lo hace extendiéndose hacia la retrocomisura mucosa y hacia la piel.

Clinicamente puede verse como una lesión ulcerovegetante o de aspecto nodular.

Puede desarrollarse a partir de una leucoplasia. Se lo relacionó con una infección candidiásica previa y con hábitos lesivos (tabaco). El carcinoma verrugoso suele verse en esa localización.

#### Carcinoma de la superficie mucosa de las mejillas

En la actualidad puede verse en una relación hombre:mujer de 1:1. La edad más común es entre los 60 y los 70 años.

En general en el sector posterior, puede desarrollarse a partir de lesiones cancerizables previas (leucoplasia, líquen, eritroplasia) o de novo.

Las lesiones, asintomáticas, suelen tener un inicio en forma de pequeños crecimientos exofíticos rojos, blancos o blanco y rojos, de superficie nodular o úlceras indoloras que con el tiempo, por su propia evolución y por el traumatismo masticatorio, crecen en superficie y profundidad como vegetaciones extensas o úlceras con bordes vegetantes (fig. 24-5A-E).

En su crecimiento pueden extenderse hacia el fondo del surco, en especial el superior.

Metastatiza con más frecuencia y más rápido que el del borde del labio.

#### Carcinoma de los surcos vestibulares

En el fondo del surco también puede desarrollarse un carcinoma, aunque lo más frecuente es que esta región se vea invadida por carcinomas originados en la mucosa labial y/o en la de las mejillas.

Se presentan con aspecto de lesiones ulcerovegetantes o verrugosas (fig. 24-6 A y B).

Es importante el diagnóstico diferencial con las hiperplasias simples en portadores de prótesis.

#### Carcinoma del piso de boca

Esta región, con forma de medialuna, está limitada por la encía alveolar de la mandíbula, el frenillo lin-



A



B



C

**Fig. 24-3**  
B. Úlcera  
de la pa-  
ca la sem

igual en  
detrás.

Suele  
comien-  
mente c





A



D



B



E



C



F

Fig. 24-3. Carcinoma espinocelular. A. Pequeña úlcera cubierta por una costra. Nótese la queratitis descamativa crónica que acompaña al cuadro. B. Úlcera acompañada de infiltración de la base. C. Tumefacción e infiltración del labio superior. D. Úlcera en la parte mucosa del labio superior de la paciente de C. Utilizaba una prótesis rota en la encía vestibular. E. Lesión excofiada de la semimucosa del labio. F. Extensa úlcera que abarca la semimucosa y la mucosa del labio inferior.

igual en la línea media y la base del pilar anterior por detrás.

Suele ser indoloro en las etapas iniciales. En un comienzo puede detectarse una lesión ulcerada o ligeramente elevada de aspecto granular, roja y blanca, por lo

general en el sector anterior, vecino a las piezas dentarias o al reborde.

Suele crecer con rapidez y comprometer las zonas vecinas, como son la cara ventral de la lengua, la encía y el hueso maxilar (fig. 24-7A-E).



A



B

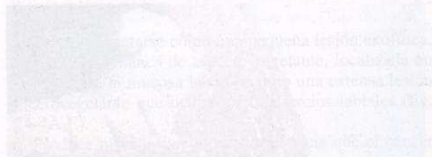


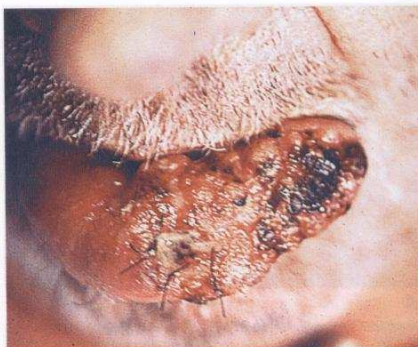
Fig. 24-4. A. Carcinoma espinocelular. Importante lesión con su repercusión ganglionar dura fija y ulcerada. B y C. Importante úlcera que abarca el hemilabio izquierdo inferior con repercusión ganglionar. D. Vegetante de la mucosa del labio.

En etapas avanzadas hay hipersalivación, dificultad para hablar y tragar y aumenta el dolor.

Más de la mitad de los pacientes concurren a la consulta con metástasis regionales (sublinguales y submentonianas).

#### Carcinoma de la lengua

Es más frecuente en hombres que en mujeres. La localización habitual son los bordes laterales y la cara ventral. Es una rareza verlo en el dorso. Es más común verlo en los dos tercios anteriores. Se señala una incidencia significativamente mayor de tumores en el lado izquierdo que en el derecho.



C



D

Los síntomas dependen de la localización del tumor. En los dos tercios anteriores, el paciente suele referir la presencia de un crecimiento indoloro.

Es notable cómo puede adquirir grandes dimensiones sin síntomas de dolor ni dificultad para masticar o deglutir (figs. 24-8, 24-9A-E y 24-10A-D).

Cuando se asienta en el tercio posterior, el dolor puede confundirse con una irritación en la garganta. A veces, la primera señal de la presencia de un pequeño tumor en esa localización es la aparición de una adenopatía regional. En estadios avanzados, el paciente padece de dificultad para mover la lengua; ya que ésta se fija, tiene disfagia, dificultad para hablar y dolor intenso irradiado hacia el oído.

Fig. 24-4 del carr. ulcerov. D. Lesie genera. cia de le





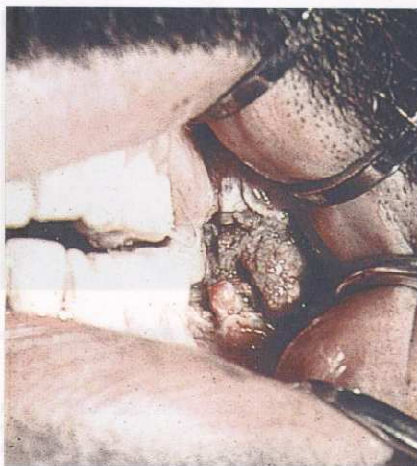
A



B



C



D

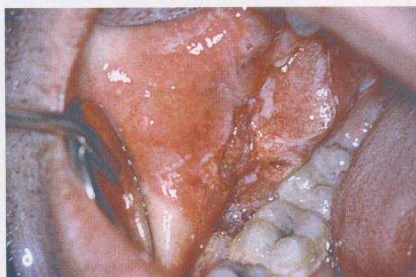


E

Fig. 24-5. Cacinoma espinocelular. A. Úlcera en la zona media del carrillo izquierdo. Paciente fumadora, de 42 años. B. Lesión ulcerovegetante en el carrillo. C. Extensa lesión ulcerovegetante. D. Lesión vegetante en el carrillo posterior. Nótese el trismo que genera. E. Lesión ulcerovegetante en el carrillo. Nótese la presencia de leucoplasia.



A



B

Fig. 24-6. Carcinoma espinocelular. A y B. Lesión en el fondo del surco.

Clínicamente puede verse como una leucoplasia, una eritroleucoplasia o una eritroplasia. Puede ser exofítico de aspecto vegetante o puede ser una úlcera profunda con bordes planos o con bordes vegetantes. A la palpación, la induración de la base por el infiltrado es característica.

En su crecimiento puede extenderse hacia el piso de la boca, la encía, el pilar anterior, la orofaringe y el paladar blando.

Debe diferenciarse de la blastomicosis, la histoplasmosis, las úlceras traumáticas, etc.

#### Carcinoma de la encía y el reborde alveolar

Es más frecuente en hombres que en mujeres. La mayoría ocurre entre los 50 y los 80 años. Es raro en la línea media y se observa más a menudo detrás de los premolares. Es más común en el maxilar inferior que en el superior.

Clínicamente puede estar asociado con una leucoplasia, o desarrollarse como una lesión ulcerada con bordes elevados. También puede verse como una lesión exofítica, de superficie granular de color rojo y blanco. Puede haber dolor y o sangrado (figs. 24-11 a 24-18).

Tanto en la encía con presencia de dientes como en el reborde desdentado, la lesión puede profundizarse e invadir el hueso. No es infrecuente la movilidad y hasta la pérdida espontánea de una pieza dentaria. En todos los casos, es importante el estudio radiológico correspondiente.

Puede extenderse hacia el fondo del surco, los carrillos o el paladar.

Es importante diferenciar estos crecimientos de las hiperplasias simples (épulis) y de otras patologías que tienen su origen en el interior de los huesos maxilares.

#### Carcinoma del paladar

El cáncer de paladar blando es el más frecuente. Se considera que el paladar duro por lo general es invadido desde el velo o el pilar.

No obstante, en las regiones donde se practica el fumar invertido es más común el cáncer del paladar duro junto con el de la base de la lengua.

Puede verse como una tumefacción bastante aplanada, que luego se ulcera. Exhibe poca tendencia a crecer en profundidad (figs. 24-19 y 24-20).

Su manifestación puede ser la de una lesión vegetante de color rojo y blanco, en general asintomática.

La presencia previa de leucoplasia es un factor frecuente en los fumadores invertidos (queratosis palatina).

En el paladar suele tener asiento una importante cantidad de patologías de origen glandular, así como exteriorizaciones de neoplasias del seno maxilar; por lo tanto, se tornan imprescindibles el diagnóstico histopatológico y los estudios por imágenes correspondientes.

#### Carcinoma in situ

El término es puramente histológico. Clínicamente puede estar representado por una leucoplasia, una eritroplasia o una eritroleucoplasia, una mancha melánica.

Sólo con la biopsia se arriba al diagnóstico. Las alteraciones celulares individuales y de la arquitectura tisular (displasia epitelial) deben verse en **todo** el espesor del epitelio (fig. 24-21). No hay invasión, ya que la membrana basal permanece intacta.

Para algunos autores, si se observa displasia epitelial en sólo **algunos** sectores del epitelio (no en todo el espesor), y esas alteraciones son irreversibles, la lesión debe considerarse como un verdadero epiteloma in situ.

Esto demuestra la importancia de la biopsia de las lesiones blancas o rojas que no responden a los tratamientos convencionales (véase "Lesiones cancerizables").

#### VARIANTES DEL CARCINOMA ESPINOCELULAR

##### Carcinoma verrugoso de Ackerman

Descrito por Ackerman en 1948, fue estudiado por varios autores atraídos por el especial comportamiento



A



B

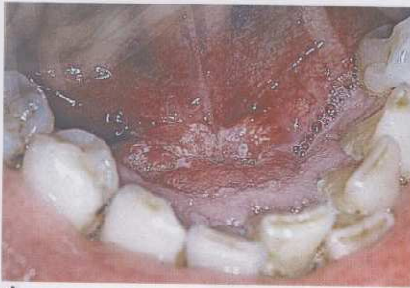


C

Fig. 24-7. Vegetante. F. Extensa.

de esta  
cuenta e  
aparició  
habitual  
boca, e  
bién pu  
esófago.  
Existe  
Se pr  
multifoc

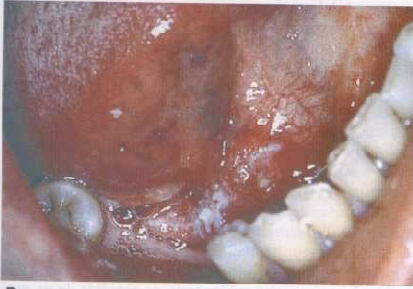




A



D



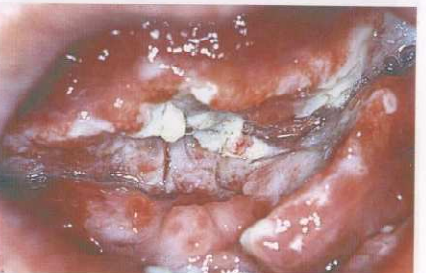
B



E



C



F

Fig. 24-7. Carcinoma espinocelular. A. Lesión ulcerovegetante en paciente fumador. B. Úlcera en el piso de la boca y adenopatía dura con tendencia a fijarse. Paciente muy fumador y etílico. C y D. Lesión ulcerovegetante en el piso de la boca y adenopatía dura con tendencia a fijarse. Paciente muy fumador y etílico. E. Extensa lesión ulcerovegetante en un paciente fumador y etílico. F. Extensa lesión ulcerovegetante en un paciente fumador y etílico.

de esta entidad. De etiología desconocida, es más frecuente en hombres que en mujeres y la edad promedio de aparición es alrededor de los 60 años. La localización habitual es la mucosa del carrillo, la encía y el piso de la boca, en ese orden. Es más común en la boca, pero también puede aparecer en otros sitios como la laringe, el esófago, el pene, la vulva y la vagina.

Existen casos asociados con liquen preexistente.

Se presenta como una lesión papilomatosa, única o multifocal, blanca o roja, como una masa blanda o de

consistencia fibrosa. Crece infiltrando los tejidos blandos y a veces hasta el hueso maxilar por simple penetración mecánica. Puede perforar la mejilla. La comisura suele estar afectada (figs. 24-22 a 24-25).

La biopsia debe ser profunda y representativa. En ella se observa un pronunciado engrosamiento epitelial, densamente queratinizado, con prolongaciones hacia la profundidad anchas, romas y bulbosas. La escasa o nula presencia de atipias caracterizan el cuadro. A menudo, la basal permanece intacta.



A



B



C



D

Fig. 24-8. A-C. Carcinoma espinocelular de la lengua.

Clínica... eritroleuc... de aspecto... con borde... ción, la invasión... terística.

En su... boca, la... blando.

Debe... mosis, la...

#### Carcinoma de la cavidad bucal

Es más frecuente... oría ocurre entre la... media y se observan... res. Es más comu... rior.

Clínicamente... sia, o des... elevados. Tambi... ca, de su... haber dolor y o...

Tanto... reborde... dir el hueso. No... pérdida... casos, es... diente.

Puede... llos o el... diente.

Es im... hiperplasia... tienen su...

#### Carcinoma de la cavidad bucal

El cáncer de pul... consider... desde el...

Considerado por algunos una lesión precancerosa por otros como de bajo grado de malignidad, es importante el diagnóstico correcto de la totalidad de la lesión, particularidad descrita con cierta frecuencia.

Están indicadas la cirugía y/o la quimioterapia. La mayoría de los autores contraindica la radioterapia por riesgo de transformación en un carcinoma espinocelular invasor.

#### Neoplasias escamosas papilares

Estas neoplasias constituyen variantes poco frecuentes del carcinoma espinocelular.

Son de crecimiento lento. El patrón histológico es similar al del carcinoma verrugoso, es decir, exofítico papilar, pero la diferencia con este último está dada por la presencia de diferentes grados de atipia en las neoplasias escamosas papilares.

Se describen dos tipos histológicos: el llamado **patrón verrugoso invertido**, con características similares al carcinoma verrugoso, y el **patrón exofítico papilar**, caracterizado por la presencia de crecimiento de epitelio exofítico acompañado de una estructura fibrovascular recuerda a los papilomas verdaderos. Esta última variante constituye una entidad de pronóstico más favorable que el patrón verrugoso.

Se asocian con la evolución de leucoplasias, carcinomas verrugosos y espinocelulares muy diferenciados, que haría presuponer que se trata de estadios de un mismo proceso.

#### Carcinoma fusocelular. Sarcomatoide

Es una rara presentación del carcinoma espinocelular. Sin distinción de sexo, puede aparecer entre los 29 y los 70 años con una media de 57 años. Afecta la cavidad bucal, la laringe y el esófago. En la boca, el labio inferior, el borde de la lengua y el reborde son los sitios más frecuentes de presentación.

Puede verse como una lesión pediculada, polipoides o infiltrativa, que lo diferencia con la mayoría de otros cánceres de la cavidad bucal (fig. 24-26). Puede manifestarse como una úlcera o una úlcera.

Histológicamente se manifiesta como una proliferación de células fusiformes y estrelladas con aspecto sarcomatoso. A menudo se observan numerosas mitosis. El componente espinocelular se ve como un carcinoma en el sitio, aunque en ocasiones pueden verse islotes de epitelio displásico entre las células fusiformes (fig. 24-26). El diagnóstico inmunohistoquímico es de gran utilidad para diferenciarlo de malignidades mesenquimáticas. Estas producen queratina vimentina pero no citoqueratina. En cambio, la mayoría de los carcinomas de células fusiformes reaccionan con anticuerpos contra citoqueratina y muestran inmunoreactividad con la vimentina. En algunos casos pueden ser positivos para el antígeno carcinoembrionario.

La cirugía es el tratamiento de elección dada su respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia. El diagnóstico varía de acuerdo con la profundidad de la lesión. No obstante, se lo considera de peor pronóstico que el carcinoma espinocelular clásico.

Fig. 24-9. Carcinoma fusocelular. A. Foco de células fusiformes y estrelladas. B. Foco de células fusiformes y estrelladas. C. Foco de células fusiformes y estrelladas. D. Foco de células fusiformes y estrelladas.

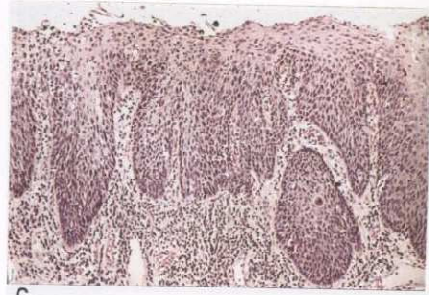




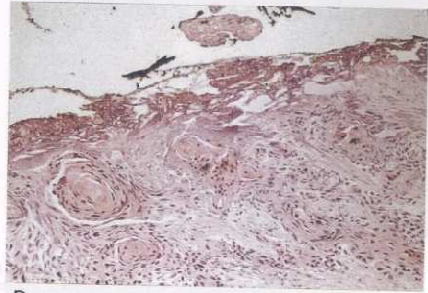
A



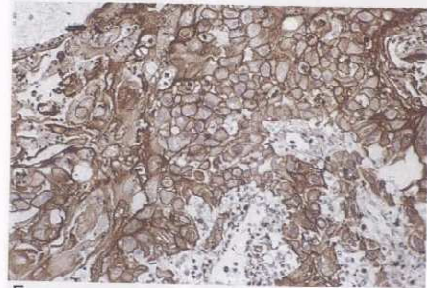
B



C



D



E

Fig. 24-9. A. Carcinoma espinocelular de la lengua. B. HE  $\times 40$ . Mucosa pavimentosa lingual que a la derecha muestra áreas de acantopapilomatosis, con displasia epitelial moderada a grave y a izquierda, un foco invasor de un carcinoma epidermoide bien diferenciado. Moderados infiltrados linfoides más marcados en la lesión precursora acicavente. C. HE  $\times 100$ . Mucosa pavimentosa adyacente a foco invasor, con un carcinoma in situ, caracterizado por franca distorsión en el proceso madurativo celular. Se observa además alguna célula apoptótica. D. HE  $\times 100$ . Borde de resección quirúrgica profundo entintado y marcado por cambios de electrofulguración. Se comprueba contacto amplio del carcinoma invasor con el borde quirúrgico, información que el patólogo está obligado a aportar en las resecciones tumorales quirúrgicas. Tiene valor en el manejo posterior del paciente, quien deberá ser sometido a cirugía complementaria o a otros procedimientos terapéuticos, como radioterapia externa o intersticial, con dependencia del sitio tumoral y de las disponibilidades del servicio de radioterapia. E. Inmunomarcación con citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 200$ . Si bien no está indicado en este tumor porque el diagnóstico es claro, se puede utilizar el caso como control positivo del anticuerpo para los estudios que lo requieren, como por ejemplo en el diagnóstico diferencial entre un carcinoma mal diferenciado, un melanoma y un linfoma. Se trata de un carcinoma epidermoide bien diferenciado primitivo de la lengua, profundamente invasor del músculo, en el que destacamos la importancia del entintado de la pieza quirúrgica a efectos de establecer la indemnidad o el compromiso histológico de los bordes quirúrgicos, información de jerarquía en el manejo terapéutico del paciente.

### Carcinoma adenoescamoso

Esta variante del carcinoma espinocelular se caracteriza histopatológicamente por la combinación de adenocarcinoma y carcinomas espinocelular.

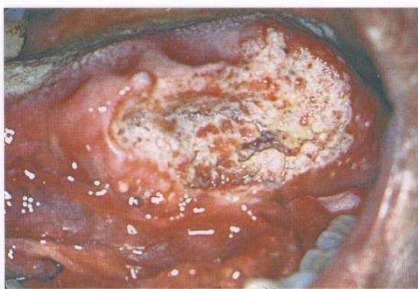
Puede afectar los conductos de las glándulas salivales menores, cuyas células pueden mostrar positividad

para el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno epitelial de membrana (EMA). Los dos sectores (glandular y escamoso) son inmunorreactivos con anticuerpos contra citoqueratinas de alto peso molecular (KL1).

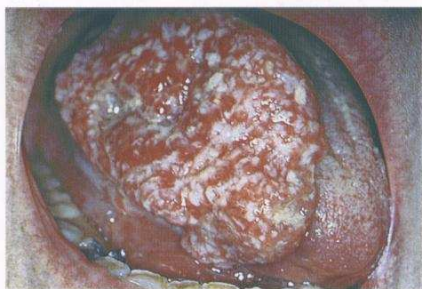
Con coloración específica, pueden detectarse depósitos intracitoplasmáticos de mucina.



A



C



B



D

Fig. 24-10. Carcinoma espinocelular. A. Pequeña úlcera en el borde de la lengua. B. Enorme lesión ulcerovegetante en el borde, el dorso y la cara ventral de la lengua. C. Gran lesión ulcerovegetante en el borde y la cara ventral de la lengua. Nótese la marca de las piezas dentarias en la zona superior de la lesión. D. Paciente con liquen queratósico en el dorso de la lengua de 14 años de evolución. En un sector de la lesión apareció una pequeña ulceración que en la biopsia resultó un carcinoma espinocelular.

A veces presenta dificultad diagnóstica entre un carcinoma adenoescamoso y un carcinoma espinocelular que muestra degeneración pseudoglandular.

Se describió en la lengua, en el piso de la boca y en otras superficies mucosas.

Muchos pacientes presentan metástasis cervical en el momento del diagnóstico.

El patrón glandular con producción de mucus se ha observado en depósitos metastásicos del tumor.

El pronóstico es malo. Para algunos autores sería una variante agresiva de un carcinoma mucoepidermoide.

#### Carcinoma basaloide de células escamosas

Representa la variante de carcinoma espinocelular más recientemente descrita (1986).

Puede observarse en hombres entre los 40 y los 85 años. Es más común en la base de la lengua y en la larin-



A



B

Fig. 24-11. Carcinoma espinocelular de la encía.

Fig. 24-12

ge, pero alto y en Clínica: ulcerada todos los del diagn El esta en la sup

Fig. 24-13





Fig. 24-12. Carcinoma espinocelular de la zona lingual del trigono.

ge, pero también se ha descrito en el tracto aerodigestivo alto y en la mucosa bucal.

Clinicamente puede verse como una masa fija y/o ulcerada que provoca dificultad en la deglución. En casi todos los casos hay metástasis regional en el momento del diagnóstico.

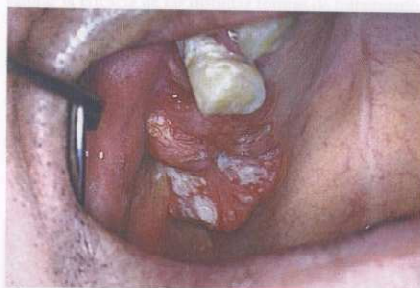
El estudio histopatológico muestra dos componentes: en la superficie puede verse un epiteloma in situ o un



Fig. 24-13. Carcinoma espinocelular. Lesión vegetante en la encía.



A

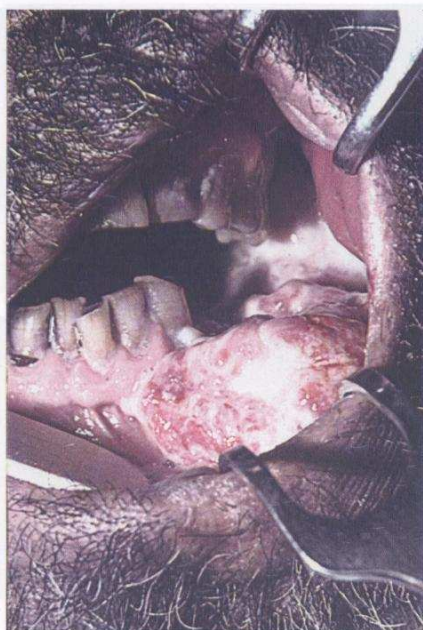


B

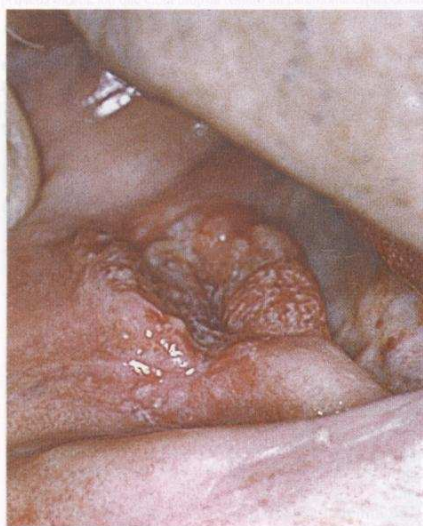
Fig. 24-14. Carcinoma espinocelular. A. Tumoración facial con invasión orbitaria. B. Lesión en reborde en el mismo paciente.

carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado y en la profundidad, una estructura similar al carcinoma basocelular con islotes y cordones pseudoglandulares con células periféricas en empalizada y áreas de necrosis central.

La inmunohistoquímica muestra reactividad del sector escamoso frente a citoqueratinas de alto peso molecular (34betaE12 y AE1/AE3). El sector basaloides presenta



A



B



C

Fig. 24-15. Carcinoma espinocelular. A. Lesión en reborde. B. Lesión ulcerovegetante del reborde. C. Invasión maxilar de la lesión de B.

escasa o nula reactividad a citoqueratinas de bajo y alto peso molecular.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el cilindroma o carcinoma adenoquistico. Este último se ve en mujeres. Es menos agresivo y de evolución más lenta.

Se disemina localmente trepando por la vaina nerviosa. El microscopio no muestra continuidad con la superficie del epitelio ni el patrón basaloide.

#### Linfoepitelioma

Se ve en menores de 30 años. Es más común en la nasofaringe y la orofaringe, las amígdalas, la lengua, las fosas y los senos paranasales. Es poco frecuente y de mal pronóstico. El diagnóstico puede demorarse a causa de su localización, aunque las metástasis regionales suelen ser precoces.

La histopatología muestra células poliédricas grandes con límites difusos, dispuestas en islotes rodeados de linfocitos.



A

Fig. 24-16. Lesión en reborde y en el fondo de la boca.

#### ESTADÍSTICA DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Existen datos de conocimiento de neoplasia que indican que la incidencia de cáncer de cabeza y cuello es la más alta de los tumores de la cabeza y el cuello.



Fig. 24-17. Lesión en reborde y en el fondo de la boca.

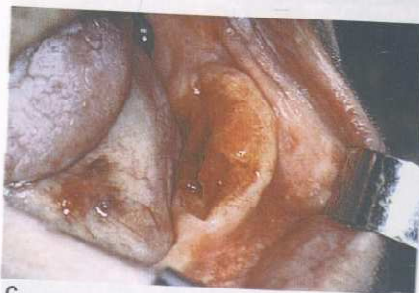




A



B



C

Fig. 24-16. Carcinoma espinocelular. A. Lesión ulcerovegetante en la cavidad y en el reborde desdentado inferior. B. Lesión vegetante en el reborde inferior. C. Lesión ulcerovegetante que, desde el reborde, invade el fondo de surco.

#### ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Existen numerosas razones que justifican la necesidad de conocer el estadio exacto en el que se encuentra una neoplasia (cuadro 24-5). Sin lugar a dudas, la más importante es la de poder seleccionar el tratamiento más adecuado para un paciente dado. Al mismo tiempo, ayuda a

valorar la eficacia de las distintas formas de tratamiento. La asignación del estadio permite seleccionar pacientes para su inclusión en ensayos clínicos, facilita el intercambio de información entre distintos centros de atención en todo el mundo. Ayuda a establecer pronósticos y evoluciones de los pacientes.

En la actualidad, la clasificación del cáncer se basa en tres componentes:

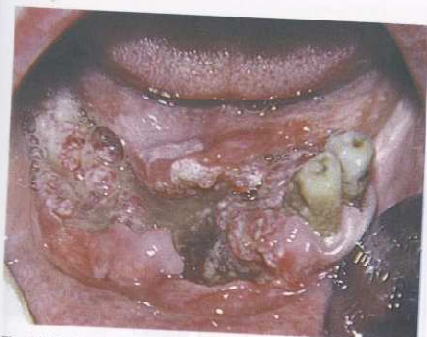
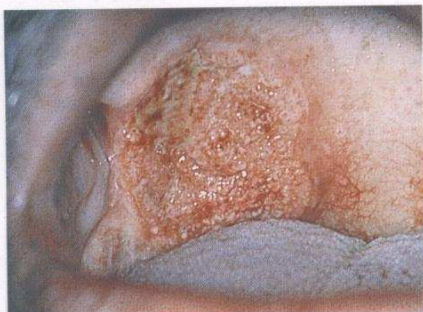


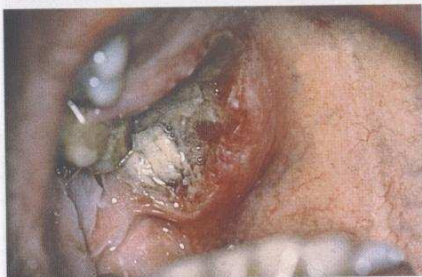
Fig. 24-17. Carcinoma espinocelular. Extensa lesión ulcerovegetante de el reborde que produjo pérdida espontánea de piezas dentarias.



Fig. 24-18. Carcinoma espinocelular. Extensa leucoplasia en el reborde que en determinado momento presenta una zona ulcerada que resulta ser un carcinoma espinocelular.



A



B



C

Fig. 24-19. Carcinoma espinocelular. A. Lesión en el paladar con crecimiento radial. B. Profunda úlcera palatina. C. Úlcera palatina en mujer fumadora de dos atados diarios.

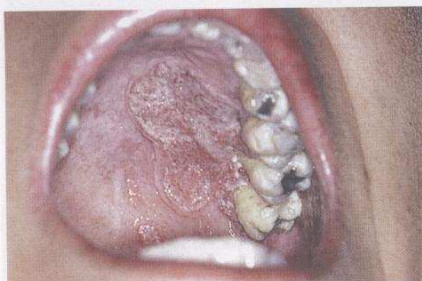
T: extensión del tumor primario.

N: presencia o ausencia y extensión de las

metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

M: presencia o ausencia de metástasis a distancia.

La adición de números a las letras indica el aumento progresivo de tamaño del tumor, de la extensión linfática regional y la presencia de metástasis a distancia.



A



B

Fig. 24-20. Carcinoma espinocelular. A. Lesión vegetante en el paladar. B. Lesión ulcerovegetante en el paladar.

#### Estadios TNM de los tumores de la cavidad oral y la orofaringe

##### Labio y cavidad oral

T: Tumor primario.

TX No se puede evaluar el tumor primario.

T0 No existen signos de tumor primario.

Fig. 24-21. espesor vari-  
nizadas con  
var cambio  
pieden su p  
a una altura  
además anil  
muerte celu  
edema, vase  
cleares inm  
en forma y  
cuada del ej  
ma in situ e

Tis Carc  
T1 Tum  
T2 Tum  
mer  
T3 Tum  
T4 Lab  
por

#### Cuadro de cabe

Estadio 0

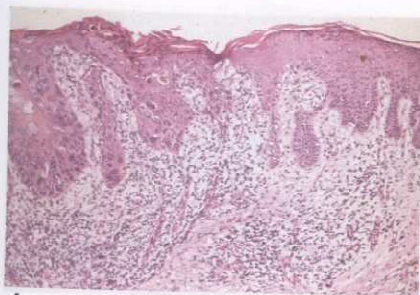
Estadio I

Estadio II

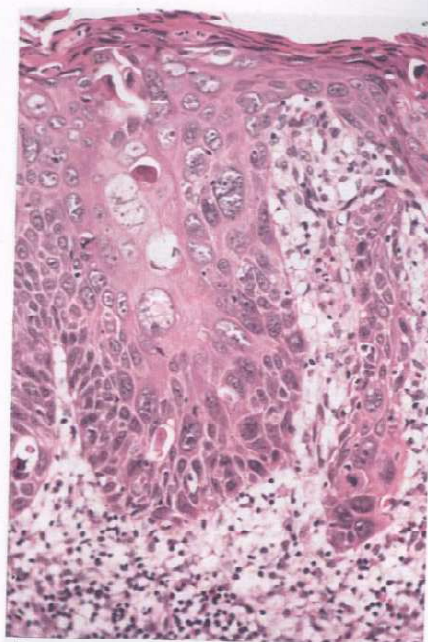
Estadio III

Estadio IV





A



B

Fig. 24-21. Carcinoma in situ. A, HE  $\times 100$ . Epitelio pavimentoso de espesor variable, paraqueratinizado, que alterna con áreas ortoqueratinizadas con estrato granuloso presente. A la izquierda es preciso observar cambios morfológicos muy netos en las células epiteliales, que pierden su polaridad habitual, presentando células con núcleos grandes a una altura del epitelio donde el tamaño debe ser menor. Se observan además anisocariosis, cuerpos apoptóticos (células que han ido a la muerte celular programada por activación del gen p53). Cerión con edema, vascularización (neovangiogénesis) e infiltrados linfomononucleares inmunocompetentes. B, HE  $\times 200$ . Se observan las alteraciones en forma y tamaño de los núcleos y la ausencia de maduración adecuada del epitelio, configurando una displasia epitelial grave (carcinoma in situ en este caso).

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

T2 Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm pero menor o igual a 4 cm.

T3 Tumor de diámetro máximo mayor de 4 cm.

T4 Labio: tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, atravesando la cortical del hueso, el

nervio alveolar inferior, el piso de la boca, la piel de la cara.

**Cavidad oral:** tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, atravesando la cortical del hueso, musculatura profunda/extrínseca de la lengua, seno maxilar, piel.

Notas:

1. La musculatura extrínseca de la lengua está formada por los músculos hiogloso, estilogloso, geniogloso y palatogloso. La invasión únicamente de la musculatura intrínseca (músculos longitudinales superior e inferior, transversos y vertical de la lengua) no se clasifica como T4.
2. La erosión superficial sola del hueso o del alvéolo dentario por un tumor primitivo gingival no es suficiente para clasificarlo como T4.
3. En los casos de duda respecto de la invasión ósea, se debe aplicar el párrafo de las Reglas Generales de la Clasificación TNM que se ocupa de ello y dice: "Si existe duda respecto de la categoría T, N o M apropiada que debe asignarse a un caso determinado, debe elegirse la categoría menor (es decir, la menos avanzada). Esto se refleja también en el agrupamiento por estadios". Si se puede realizar una gammagrafía y el hallazgo resultante es concluyente, el tumor debe clasificarse como T4.

**Cuadro 24-5. Agrupación por estadios de los tumores de cabeza y cuello**

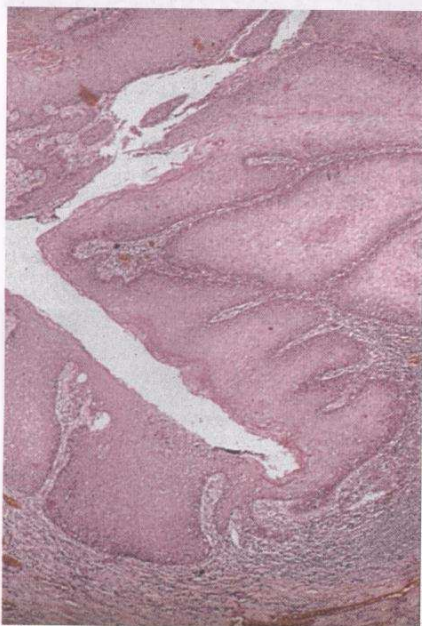
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1



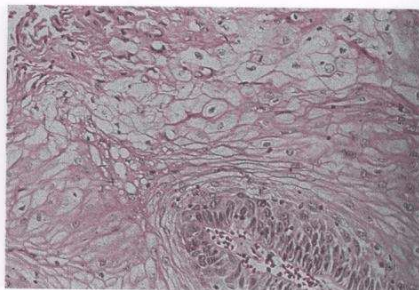
A



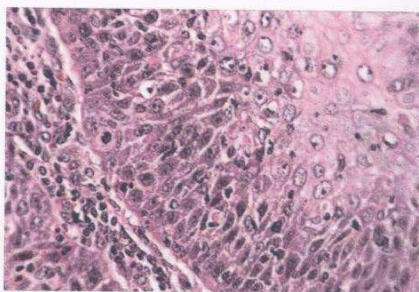
B



C



D



E

**Fig. 24-22.** A. Carcinoma verrugoso de Ackerman. Lesión verrugosa en el carrillo, sésil y húmeda. B. HE. Panorámica de la lámina: visión topográfica de una lesión exofítica, papilomatosa, en relación con mucosa adyacente más baja. C. HE  $\times 40$ . Transición entre epitelio hiperplásico y lesión acantopapilomatosa con ensanchamiento de las crestas interpapilares y aclaramiento del centro de dichas crestas. Moderados infiltrados linfoides inmunocompetentes en el corion. D. HE  $\times 200$ . A mayor aumento, la zona de aclaramiento central está vinculada al aspecto "vitrreo" del citoplasma de las células tumorales. Los estratos celulares basales muestran mayores alteraciones citológicas, con núcleos ostensibles. E. HE  $\times 400$ . Similar al anterior, donde se hace hincapié en los estratos basales, con mayor discarismo y alguna mitosis basal. Se trata de un carcinoma verrugoso de Ackerman. Esta entidad también es conocida como papilomatosis oral florida.

## Orofa

T: T  
TX M  
T0 M  
Tis C  
T1 T  
T2 T  
i  
T3 T  
T4 T  
e  
p  
la

N: C  
NX N  
n  
N0 N  
N1 M  
m  
N2 M  
m  
a  
ni



A

**Fig. 24-24**  
tral de la  
mentoso d  
ción de las  
entre las c  
miento hab  
y moderad



# Orofaringe

- T: Tumor primario.
- TX No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No existen signos de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ.
- T1 Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
- T2 Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero inferior a 4 cm.
- T3 Tumor de diámetro máximo mayor de 4 cm.
- T4 Tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, músculos pterigoideos, mandíbula, paladar duro, musculatura profunda de la lengua, laringe.

- N: Ganglios linfáticos regionales
- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo menor o igual a 3 cm.
- N2 Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo mayor de 3 cm, pero menor o igual a 6 cm; o en varios ganglios homolaterales, pero ninguno con un diámetro máximo mayor de 6 cm; o



Fig. 24-23. Carcinoma verrugoso. Lesión verrugosa en la comisura.

en ganglios bilaterales o contralaterales, pero ninguno con un diámetro máximo mayor de 6 cm.

N2a Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo mayor de 3 cm, pero menor o igual a 6 cm.

N2b Metástasis en varios ganglios homolaterales, pero ninguno con un diámetro máximo de 6 cm.



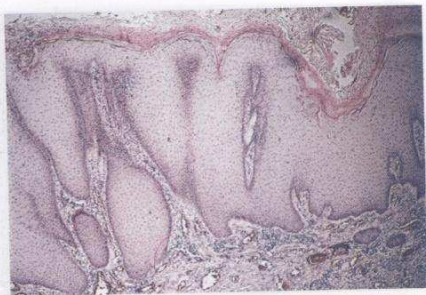
A

Fig. 24-24. Carcinoma verrugoso. A. Lesión verrugosa en la cara ventral de la lengua. B. HE  $\times 40$ . Aumento del espesor del epitelio pavimentoso de cubierta, a expensas de acantopapilomatosis, con elongación de las crestas interpapilares que sufren ensanchamiento y sinequia entre las crestas adyacentes. Otro elemento característico es el aclaramiento habitual del estrato espinoso en estas lesiones. Neovangiogenesis y moderados infiltrados linfoides en el corion.

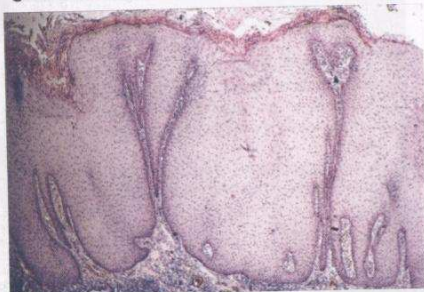


B

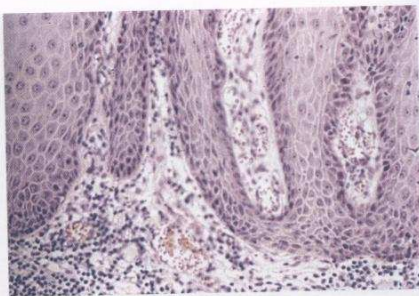
(Continúa)



C



D



E

Fig. 24-24. (Cont.) C. HE  $\times 40$ . Otra vista de la misma lesión, donde es posible observar crestas interpapilares bulbosas, con sinequias, todas las cuales llegan a una misma línea de profundización en la lesión, lo cual no indica que corresponda a una lesión in situ. De hecho es un carcinoma localmente invasor, que si se deja evolucionar espontáneamente determina erosión ósea llegado el momento. D. HE  $\times 40$ . Gran ensanchamiento de las crestas interpapilares, sin llamativa anaplasia nuclear, ni marcadas alteraciones en la polaridad celular. De hecho, es una lesión que logra queratinizar en forma abundante en su superficie. E. HE  $\times 200$ . Una aproximación permite apreciar mínima anisocariosis, con presencia de núcleolos. Aisladas mitosis generalmente basales. Corresponde a un carcinoma verrugoso de tipo Ackerman.

N2c Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, pero ninguno con un diámetro máximo mayor de 6 cm.

N3 Metástasis en un ganglio linfático, con un diámetro máximo mayor de 6 cm.

#### Notas:

1. Los ganglios de la línea media se consideran homolaterales.
2. Esta clasificación ganglionar cervical es válida para todos los tumores de cabeza y cuello, con excepción de los de nasofaringe y glándula tiroides.
3. El estudio histológico de una disección selectiva del cuello debe incluir seis ganglios linfáticos o más. El examen histológico de una disección radical o radical modificada del cuello debe incluir habitualmente diez ganglios linfáticos o más.

M: Metástasis a distancia.

M0 Ausencia de metástasis a distancia.

M1 Presencia de metástasis a distancia.

Combinando los distintos T, N y M, se obtiene la agrupación por estadios de los tumores de cabeza y cuello. Los estadios I y II se consideran precoces y ofrecen buen pronóstico de supervivencia a los 5 años. En los estadios III y IV, en cambio, todo es más sombrío. Esto refleja la necesidad del diagnóstico temprano de los tumores y el

cumplimiento con los conceptos de prevención primaria y secundaria del cáncer para disminuir la morbimortalidad que acompaña a esta enfermedad.

La supervivencia por cáncer de cabeza y cuello es mayor en los estadios I y II, de allí la importancia del diagnóstico precoz y la institución inmediata del tratamiento apropiado.

## OTRAS LESIONES MALIGNAS DE LA CAVIDAD BUCAL

### Melanoma

Las lesiones pigmentadas de la mucosa bucal suelen presentar problemas para el diagnóstico. Pueden deberse a depósitos de melanina (nevus melánicos, trastornos sistémicos, etnia) o a pigmentos exógenos (tatuajes por metales de uso odontológico). Sin embargo, a pesar de que los melanomas son en extremo raros en la boca, nunca debemos descartar clínicamente esa posibilidad ante una mancha pigmentaria.

En efecto, el melanoma es una neoplasia maligna predominantemente de la piel que puede derivar de una lesión melánica benigna o desarrollarse de novo en cualquier sitio donde el melanocito esté presente.

La causa más fuertemente asociada con su etiología es la radiación ultravioleta de origen solar, por supuesto no ligada a los melanomas intraorales.

Alrede  
asientan e  
extremida  
Países  
cia impor  
Se ve n  
comienzo  
Se dese

– Melano  
– Melano  
– Lentigo  
– Melano

Suelen  
to: el hor  
estadios s  
tigo mali  
lentiginos  
das sobre  
en forma  
conectivo  
miento ra  
crecimen  
Coinci  
ABCD pa  
de un me

Asime  
miento.  
Bordes  
Color  
negro, bl  
didad de  
Diáme

En la  
son el le  
destacar  
mentaria  
melanom

### Melanoma

Llama  
breuilh, p  
ta o la ve  
va y la m  
que se ag  
bios por  
negro qu

### Melanoma

Un ter  
cabeza y  
semiesfé  
grantes (E  
En la  
truir el h  
horizont



Alrededor del 25% de los melanomas cutáneos se asientan en el área de la cabeza y el cuello, el 40% en las extremidades y el resto en el tronco.

Países como Japón y Uganda presentan una prevalencia importante de melanomas bucales.

Se ve más en varones que en mujeres, con una edad de comienzo a partir de los cuarenta años.

Se describen cuatro tipos clinicopatológicos:

- Melanoma extensivo superficial.
- Melanoma nodular.
- Lentigo maligno.
- Melanoma acral lentiginoso.

Suelen presentar dos patrones diferentes de crecimiento: el horizontal o radial y el vertical. En los primeros estadios se puede ver el crecimiento horizontal en el lentigo maligno, que es extensivo superficial, y en el acral lentiginoso. Sin embargo, las células malignas extendidas sobre el estrato basal de la epidermis pueden iniciar en forma súbita el crecimiento vertical e invadir el tejido conectivo. En el melanoma nodular, la fase de crecimiento radial es muy corta o no existe y predomina el crecimiento vertical.

Coincidiendo con Neville, Damm, Allen y Bouquet, el ABCD para diferenciar clínicamente un nevo melánico de un melanoma es el siguiente:

**Asimetría.** Hay un descontrol en el patrón de crecimiento.

**Bordes irregulares.** A menudo con escotaduras.

**Color variable.** Diferentes maticos del marrón al negro, blanco, rojo y azul, según la cantidad y la profundidad de la pigmentación melánica.

**Diámetro mayor de 6 mm.**

En la boca, los tipos anatomoclínicos más frecuentes son el lentigo maligno y el extendido superficial. Es de destacar la frecuencia con que se describen lesiones pigmentarias previas muchos años antes del desarrollo del melanoma.

### **Melanoma lentigo maligno**

Llamado también melanosis precancerosa de Dubreuilh, puede verse en la cavidad bucal en la edad adulta o la vejez. Los sitios descritos son el paladar, la gingiva y la mucosa yugal. Se presenta como varias manchas que se agrupan, algo elevadas que permanecen sin cambios por años. Luego aparece un tumor o varios de color negro que expresan clínicamente la infiltración.

### **Melanoma nodular**

Un tercio de estas lesiones se localizan en el área de la cabeza y el cuello. Son nódulos o tumores esféricos o semiesféricos, blandos, indoloros y en ocasiones sangrantes (figs. 24-27 a 24-29).

En la encía puede movilizar las piezas dentarias y destruir el hueso, ya que inicialmente no existe crecimiento horizontal, sino vertical.



**A**



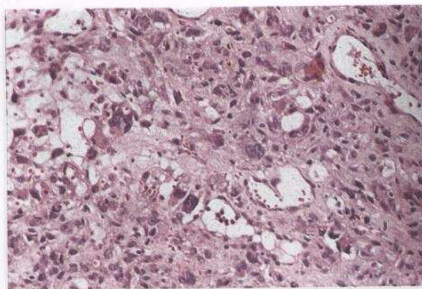
**B**

**Fig. 24-25.** Carcinoma verrugoso. A. Extensa lesión en el carrillo. B. Verrugosidad que abarca todo el paladar.

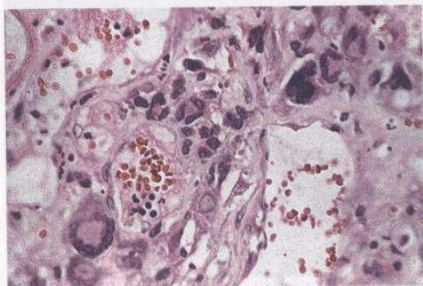
### **Melanoma extensivo superficial**

La lesión no es nodular, sino una mancha ligeramente elevada, con distintas tonalidades de marrón salpicadas de otras rojizas y/o blanquecinas con áreas de involución del tumor (fig. 24-30).

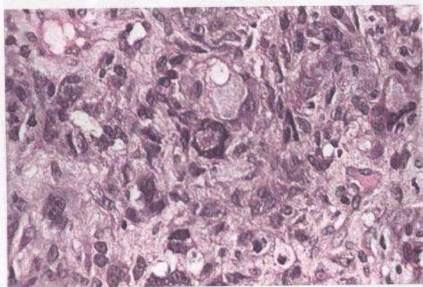
El contorno es irregular y suele presentar escotaduras. El crecimiento horizontal puede permanecer por años hasta hacerse vertical.



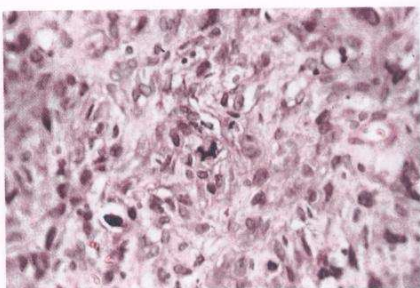
A



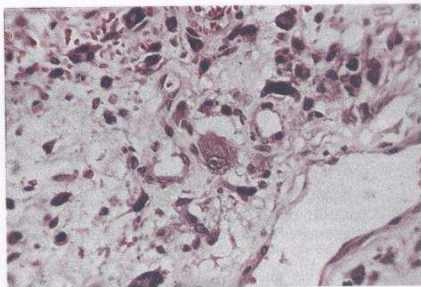
B



C



D



E

**Fig. 24-26.** Carcinoma sarcomatoide de la lengua. **A.** HE  $\times 200$ , Tumor muy pleomorfo, con frecuentes células gigantes "sarcomatoides", claramente invasor, con rica angiogénesis peritumoral. **B.** HE  $\times 400$ . A mayor aumento se aprecian las células gigantes, una de ellas claramente tumoral, de núcleo hipercrómico, polilobulado situado en el ángulo inferior izquierdo y otras dos en anillo, "histioides". Células tumorales de menor talla, con aumento de la relación nucleocitoplasmática en el centro del preparado y signos de neoangiogénesis intratumoral. **C.** HE  $\times 400$ . Otro campo histológico donde se aprecian células fusiformes, otras en anillo con citoplasma eosinófilo central. Algunas células tumorales muestran gruesos nucleólos. Hacia la izquierda se aprecia además una célula muscular estriada seccionada transversalmente, rodeada por elementos neoplásicos. **D.** HE  $\times 400$ . Gran mitosis multipolar central, en un campo con elementos fusocelulares y alguna célula apoptótica. **E.** HE  $\times 400$ . Célula tumoral grande, de núcleo excéntrico, con dos nucleólos gruesos y aspecto "sarcomatoide" y células tumorales de menor talla, que esbozan disposición nuclear en anillo. Estroma laxo con hemorragia intersticial indicativo probablemente de necrosis vecina. Éste es un tumor maligno mal diferenciado de la lengua, polipoide, cuya morfología plantea el diagnóstico diferencial con sarcoma, carcinoma y melanoma. Debido a la topografía se planteó que podría corresponder a un carcinoma indiferenciado con aspecto "sarcomatoide", lo cual se confirmó inmunohistoquímicamente. El inmunofenotipo tumoral fue citoqueratina +, vimentina negativa y proteína S-100 negativa. No disponemos, sin embargo, del documento histológico que lo confirme.

# Melanoma

Para r  
mucosa l  
Se ha  
lentigin  
En la  
nóstico.  
años, co  
ción en e  
Si bien  
to plano  
se ulcera  
En alg  
poco (m  
En est  
fundirse  
adyacent  
to de tej

A

B

**Fig. 24-22**  
talla medi  
residuales  
tumorales  
en la estru  
las muestr



### Melanoma acral lentiginoso

Para muchos, el más común de los melanomas en la mucosa bucal en la raza negra.

Se ha descrito como dos entidades: el melanoma acral lentiginoso y el melanoma mucoso lentiginoso.

En la boca suele ser nodular en el momento del diagnóstico. La edad de aparición es entre los 60 y los 70 años, con predominio en mujeres. Es de mayor observación en el paladar duro y en la encía.

Si bien en etapas tempranas puede tener un crecimiento plano, horizontal, al profundizarse se hace nodular y se ulcera.

En algunos casos no contienen pigmento o tienen muy poco (melanoma amelanótico).

En estos casos, en la localización gingival, puede confundirse con una hiperplasia simple (epúlis). El hueso adyacente puede mostrar una imagen invasiva con aspecto de tejido apolillado.

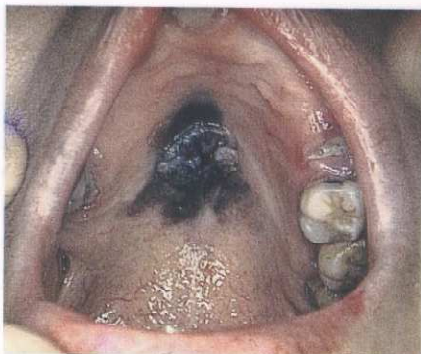
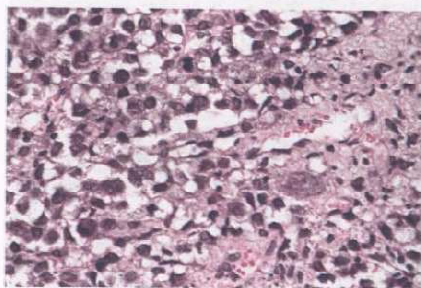


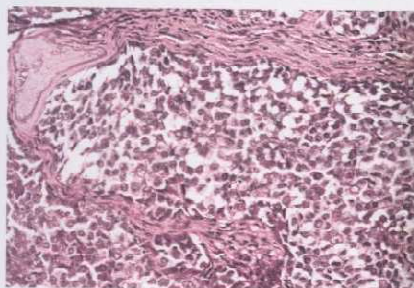
Fig. 24-27. Melanoma del paladar. Lesión nodular de coloración melánica.



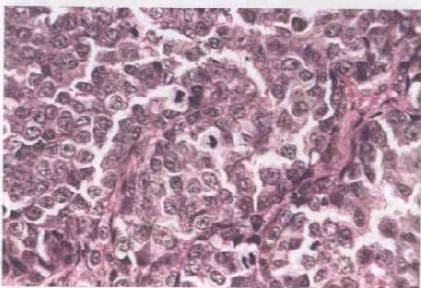
A



C



B

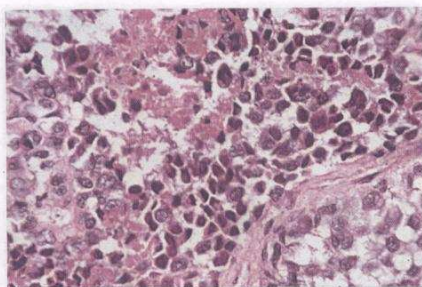


D

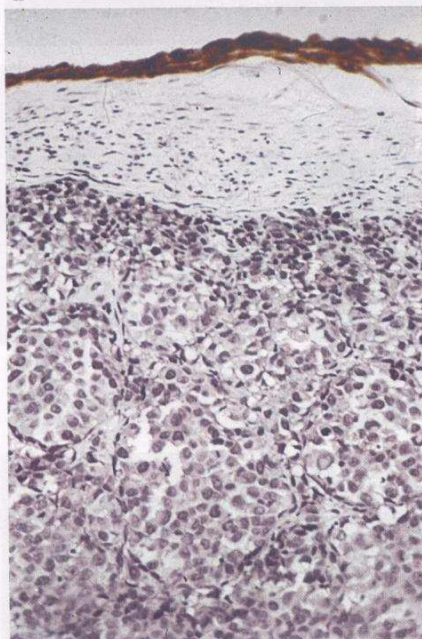
Fig. 24-28. A. Melanoma nodular de paladar. B. HE ×200. Población tumoral sólida, que esboza estructura "alveolar", constituida por células de talla mediana, con moderada anisocariosis y presencia de algunas mitosis. En el extremo inferior derecho del campo se observan trabéculas óseas residuales. Destacamos la ausencia de pigmento citoplasmático; de hecho, el citoplasma es claro. Escasa estroma fibrosa que delimita los lóbulos tumorales. C. HE ×400. Población tumoral con anisocariosis, una célula más grande, con grueso nucleólo y alguna mitosis. Elementos vasculares en la estroma tumoral. D. HE ×400. Sector del tumor donde identificamos cuatro mitosis en un solo campo histológico de gran aumento. Las células muestran discreta anisocariosis, con algún nucleólo hipotrófico, en núcleos vesiculares, con cromatina dispersa.

(Continúa)





E



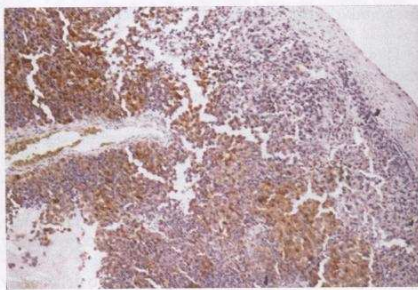
F

La diseminación de estas entidades con metástasis regionales y a distancia son frecuentes. La supervivencia es mayor en los de crecimiento horizontal.

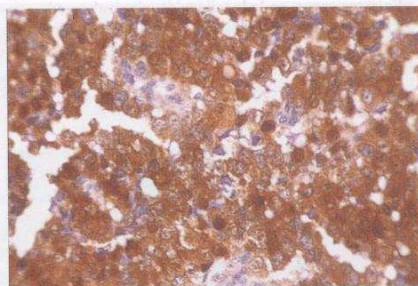
#### Biopsia, ¿sí o no?

Coincidimos con los autores que aconsejan la biopsia de cualquier lesión pigmentaria que no tenga un diagnóstico clínico seguro.

Si la lesión lo permite, debe hacerse biopsia extirpación y solicitar el rápido diagnóstico del patólogo.



G



H

**Fig. 24-28. (Cont.)** E, HE  $\times 400$ . Otro campo donde se aprecian focos de necrosis tumoral isquémica. La población adyacente muestra núcleos hiper cromáticos, con mayor variación en la forma y el tamaño de los núcleos. En algunas células, la densificación cromática puede estar vinculada a cambios alterativo-necróticos de las células que van a la picnosis nuclear, previo a la cariorrexis y a la cariólisis. Ausencia de pigmento melánico en el citoplasma celular. Consignamos que la necrosis isquémica en un tumor maligno indica mayor agresividad biológica. De hecho, está expresando una tasa de duplicación celular que supera la capacidad nutricia a partir de la estroma peritumoral, a pesar de la neoangiogénesis habitual en estas neoplasias. F, Citokeratina (AE1+AE3)  $\times 200$ . Positividad citoplasmática franca en epitelio de cubierta. Ausencia de positividad en citoplasma de células tumorales. G, Proteína S-100,  $\times 100$ . Positividad citoplasmática y nuclear en frecuentes células tumorales. H, Proteína S-100  $\times 400$ . Franca positividad citoplasmática y nuclear en células tumorales. Ante el planteo diferencial entre un carcinoma y un melanoma, la franca positividad frente a proteína S-100 define al tumor como melanoma. Existen otros marcadores como el HMB-45 y el melan A, más específicos, no realizados en este caso.

El tratamiento y el pronóstico dependen de cómo se clasifique en relación con las tablas de Clark y Breslow, que diferencian los tumores por niveles de acuerdo con la profundidad de la invasión (desde el epitelio hasta el celular subcutáneo).

El pronóstico del melanoma de la boca es malo. Sólo el 20% de los afectados sobrevive los 5 años. La localización intraoral no influye en el pronóstico.

En los jóvenes, la expectativa es mejor que en los mayores. Los amelanóticos son más agresivos.

La cirugía es el tratamiento de elección. La radioterapia no mejora la supervivencia.

Hay e  
e inmun

#### Linfoma

Los lí  
ma línf  
cas agu  
Walden  
vos.

La en  
fológica  
los otros  
existent  
feliz cla  
linfoma  
gación c  
pos, los  
genética  
años, c  
vienen c  
rentes c

A

**Fig. 24-**  
a este m  
vimentin



Hay expectativas en los tratamientos quimioterápicos e inmunológicos.

### Linfomas

Los linfomas malignos afectan a las células del sistema linfático y se agrupan junto a las leucemias linfocíticas agudas y crónicas y a la macroglobulinemia de Waldenström en los llamados trastornos linfoproliferativos.

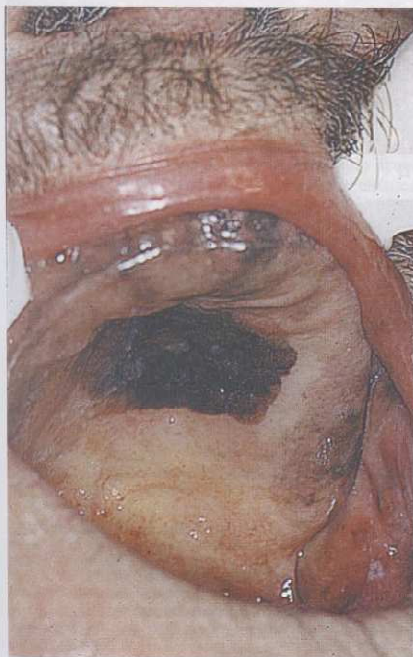
La enfermedad de Hodgkin tiene características morfológicas muy peculiares y se considera por separado de los otros linfomas. Esta situación y la limitación todavía existente de los conocimientos mantiene aun la poco feliz clasificación de los linfomas en linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Es un campo de profunda investigación donde se evalúan ampliamente los inmunofenotipos, los reordenamientos genéticos, las anomalías citogenéticas y la activación de oncogenes. En los últimos años, como consecuencia de estas investigaciones, se vienen mejorando y reordenando estos cuadros en diferentes clasificaciones.



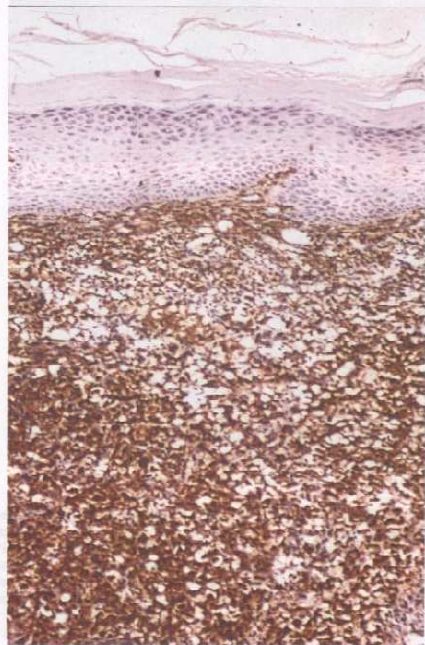
Fig. 24-29. Melanoma nodular.

### Linfomas de Hodgkin

Desde 1666 se conoce una enfermedad mortal en la cual los tejidos linfoides y el bazo adoptaban la forma de racimos de uva. En 1832, Thomas Hodgkin y tiempo des-



A

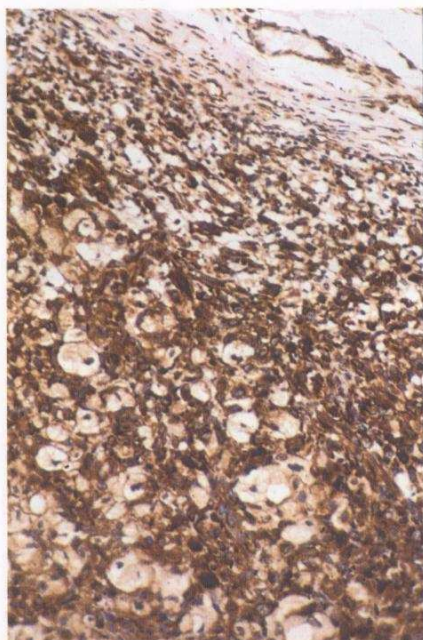


B

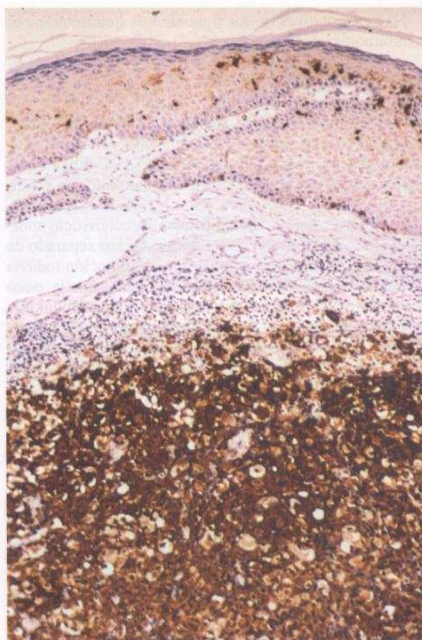
Fig. 24-30. A. Melanoma extenso superficial. B. Técnica inmunohistoquímica. Vimentina  $\times 100$ . Epitelio pavimentoso de cubierta negativo frente a este marcador, que esencialmente marca citoesqueleto mesenquimático. El melanoma maligno es casi siempre fuertemente positivo frente a vimentina.

(Continúa)

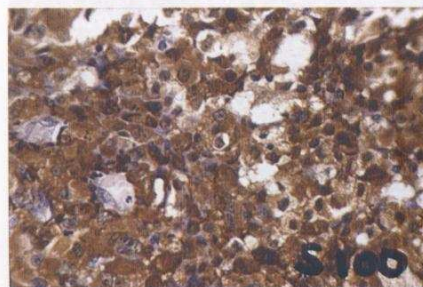




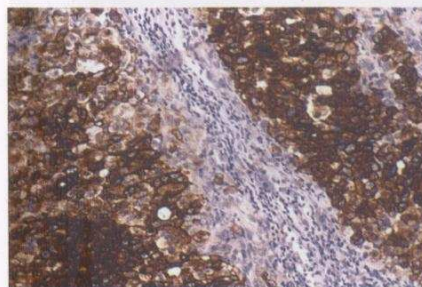
C



D



E



F

**Fig. 24-30. (Cont.)** C. Vimentina  $\times 200$ . Franca positividad en el citoplasma de células tumorales. D. Proteína S-100,  $\times 100$ . En el epitelio identificamos algunas células positivas, que corresponden a células de Langerhans. El tumor situado en la profundidad es fuertemente positivo tanto a nivel citoplasmático como nuclear, lo cual caracteriza al melanoma. E. Proteína S-100,  $\times 400$ . Vista más cercana de las células tumorales que muestran positividad por este anticuerpo, tanto a nivel citoplasmático como nuclear. F. HMB-45  $\times 200$ . Positividad citoplasmática de las células tumorales. Éste es un marcador más específico de la línea melanocítica. Este caso muestra la positividad inmunohistoquímica habitual del melanoma maligno que es vimentina, proteína S-100 y HMB-45 positivos. El melan A es un marcador melánico más específico y reciente, que aún no hemos utilizado. En forma conceptual, en un tumor amelanítico metastásico, la positividad frente a vimentina y S-100 es casi patognomónico de melanoma. Más aún, en un tumor donde el diagnóstico diferencial se plantea con carcinoma indiferenciado y con melanoma, la sola positividad tumoral frente a vimentina indica fuertemente que se trata de un melanoma.

pués Sa  
por el a  
ganglios  
vical y e  
po, for  
internos  
ralmente

Epi  
tribución  
en los p  
a elevar  
alcanza  
escleros  
duce un  
tir de lo  
como la  
primer p

Alrec  
kin (LH  
cado en  
en el qu

Se ha  
ción m  
nivel ec  
una exp  
otro ag  
de que  
menor  
estratos  
miemb  
res.

Se h  
etiolog  
epidem  
rior, tie  
descri  
tejidos  
ciosa. t  
no se h

Clín  
la apar  
joven,  
24-31)  
exten  
muy di  
otros g  
enferm  
hígado

Se p  
tancia,  
peso. A  
te y de  
muy in  
especie  
ceder a  
de Pel  
caracte  
1 o 2 s  
similar  
las áre  
es sum



pués Samuel Wilkes caracterizaron a esta enfermedad por el aumento de tamaño gradual y progresivo de los ganglios linfáticos que "suele comenzar en la región cervical y extenderse por todos los tejidos linfoides del cuerpo, formando crecimientos nodulares en los órganos internos que derivan en anemia y en una caquexia generalmente letal".

Epidemiológicamente, esta afección presenta una distribución bimodal en la curva de distribución por edades en los países del primer mundo. La incidencia comienza a elevarse en forma brusca después de los 10 años para alcanzar el pico hacia la tercera década de la vida. La esclerosis nodular es la forma más común. Luego se produce un descenso para constituir un segundo pico a partir de los 45-50 años con la forma de celularidad mixta como la más común. En los países del tercer mundo, el primer pico está ausente.

Alrededor del 85% de los niños con linfoma de Hodgkin (LH) son varones. Predomina en adultos, menos marcado en varones, salvo en el subtipo de esclerosis nodular, en el que se observa un leve predominio en mujeres.

Se ha observado en el primer pico del LH una afectación mayor en personas de clases sociales altas, mayor nivel educativo y familia poco numerosa, lo cual sugiere una exposición tardía a un agente infeccioso común u otro agente ambiental. Es una opinión formada el hecho de que la exposición a los agentes infecciosos parece ser menor o más tardía en las personas pertenecientes a estratos sociales más altos, con mayor nivel educativo, en miembros de familias pequeñas y en los hermanos mayores.

Se ha sugerido al virus de Epstein-Barr como agente etiológico de los LH. Este virus presenta características epidemiológicas como las descritas en el párrafo anterior, tiene la capacidad de transformar linfocitos y se han descrito células parecidas a las de Reed-Sternberg en los tejidos linfoides de pacientes con mononucleosis infecciosa. Sin embargo, su asociación con la génesis del LH no se ha desentrañado en su totalidad.

Clínicamente, lo característico en esta enfermedad es la aparición de una adenopatía indolora en un adulto joven, con frecuencia ubicada en la zona cervical (fig. 24-31). La adenopatía es de consistencia elástica y suele extenderse por contigüidad, lo cual conforma un patrón muy distintivo de la enfermedad. Así va extendiéndose a otros ganglios de la economía. Una vez diseminada la enfermedad, involucra a varios grupos ganglionares, el hígado, el bazo y la médula ósea.

Se presenta una serie de síntomas generales de importancia, como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. A éstos se agregan con frecuencia fatiga importante y debilidad generalizada. El prurito, frecuentemente muy intenso, puede ser el síntoma inicial de un LH, en especial en el subtipo de esclerosis nodular, y puede preceder al diagnóstico en meses o incluso años. La fiebre de Pel-Ebstein no es muy frecuente pero es bastante característica del LH y consiste en ciclos de fiebre alta de 1 o 2 semanas separados por ciclos afebriles de duración similar. El dolor inducido por el consumo de alcohol en las áreas ganglionares afectadas, si bien es infrecuente, es sumamente característico del LH.



Fig. 24-31. Linfoma de Hodgkin. Adenopatía cervical.

#### Clasificación histológica

Desde 1965 se venía utilizando la clasificación conocida como Sistema de la Conferencia de Rye (cuadro 24-6). Define cuatro tipos fundamentales: predominio linfocitario, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. El tipo de predominio linfocítico solía dividirse en dos subtipos: nodular y difuso. La historia natural de la enfermedad varía de acuerdo con el tipo histológico identificado. Los pacientes con predominio linfocítico o esclerosis nodular presentan en general mucho mejor pronóstico que los de celularidad mixta o depleción inmunitaria.

La clasificación de la OMS, que no se correlaciona con datos clínicos, divide a los LH en dos tipos:

1. LH nodular de predominio linfocítico.
2. LH clásico.
  - a) Linfocitario abundante.
  - b) Esclerosis nodular (G I y II).
  - c) Celularidad mixta.
  - d) Depleción linfocítica.

El LH nodular de predominio linfocítico en la actualidad está claramente considerado como un linfoma no

**Cuadro 24-6. Clasificación de la Conferencia de RYE**

Subtipo histológico	(%)	Anatomía patológica	Edad (años)	Características	Estadios frecuentes
Predominio linfocítico	5	Células L-H linfocíticas grandes poliploides. La F nodular es un LNH-B	20-40	Varones. Enfermedad localizada. Recaida de alto grado. Transformación a LNH-B	I- IIA
Esclerosis nodular	65-80	Células lacunares. Bandas birrefringentes de colágeno	15-40	Mujeres, linfadenopatía mediastínica, supraclavicular	I-IIIaOb
Celularidad mixta	20-35	Células RS frecuentes. Necrosis. Afectación ganglionar parcial. Celularidad heterogénea	30-50	Frecuentemente retroperitoneal, a menudo asintomática	II-IVaOb
Depleción linfocítica	< 5	Muy rara. Fibrosis difusa	40-80	Fiebre, síndrome constitucional. Afectación de hígado y médula ósea	III-IVb

Hodgkin (LNH) indolente de células B y no como un verdadero LH. Presenta células L-H positivas para el CD20 y otros marcadores celulares, pero no típicas células de RS. Por esta razón, el LH nodular de predominio linfocítico se ha separado del clásico LH en la nueva clasificación de la OMS.

El LH difuso de predominio linfocítico en la antigua clasificación de Rye ha desaparecido como entidad. En la nueva clasificación de la OMS de los procesos linfoproliferativos se clasifica ahora como LH clásico linfocítico abundante (con verdaderas células RS que son CD30 positivas), linfoma de Laennert (linfoma no Hodgkin periférico linfopitelioide de células T), linfoma no Hodgkin celular B rico en células T y otras patologías.

En los linfomas es fundamental estudiar en la biopsia el fenotipo inmunológico con anticuerpos monoclonales. Las células linfoides se caracterizan por medio de citometría de flujo.

Las células de Reed-Sternberg son fundamentales para el diagnóstico de los LH. Son células gigantes con más de un núcleo y la presencia intranuclear de formaciones eosinófilas. La estirpe de esta célula ha sido muy discutida, pero es probable que corresponda a linfocitos B. Las células de RS junto a las células mononucleares de Hodgkin constituyen las células neoplásicas del LH, rodeadas por tejido reactivo a la infiltración. Las células de RS habitualmente expresan CD15 (Leu-M1, un antígeno de diferenciación relacionado con los granulocitos) y CD30 (Ki-1, un antígeno que también se expresa en el linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes). Infrecuentemente, las células RS coexpresan CD20 o ACL (CD45).

Las células linfocitocitarias (L-H) son parecidas a las RS y se identificaron en el LH nodular de predominio linfocítico. Muestra marcadores de células B (CD20) y ACL (CD45). Estas células se encuentran en una gran cantidad de procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, como la hiperplasia linfocítica asociada con fenitofina, la mononucleosis infecciosa y los linfomas inmunoblásticos.

La célula lacunar es una variante de la célula RS. Es característica en la enfermedad nodular y a menudo en

este subtipo tiene mayor presencia que las clásicas células RS.

La estadificación es de gran importancia para determinar el pronóstico y el tratamiento de los linfomas LH. Tradicionalmente se ha usado la clasificación por estadios de Ann Arbor, que ha tenido una modificación reciente. La nueva clasificación se conoce como la estadificación de Costwolds (cuadro 24-7).

En cuanto a los factores pronósticos, el estadio, es sin duda lo más relevante. En cada estadio, la presencia de síntomas B ensombrece el pronóstico.

En los países del primer mundo, alrededor del 60% de los pacientes se encuentran en los estadios I y II en el momento del diagnóstico. El porcentaje de pacientes con estadio III o IV, en general, es más elevado en los países en vías de desarrollo o en clases económicas deprimidas.

La edad superior de los 60 años, la eritrosedimentación elevada, la infiltración de la médula ósea, la anemia, la presencia de una masa mediastínica y un índice de Karnofsky bajo son condicionantes de mal pronóstico.

La radioterapia y la poliquimioterapia, solas o combinadas, son las terapéuticas con que se trata a esta modalidad de linfoma.

### Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema linfocítico. A diferencia del LH, su origen parece ser multicéntrico y muestran tendencia precoz a la diseminación. No es rara una fase leucémica en la sangre periférica y hay indicios de que casi todos los pacientes presentan células malignas en la sangre. Es ocho veces más frecuente que el LH y su incidencia está aumentando significativamente, incremento que no se explica del todo por la epidemia del SIDA. La prevalencia de estos cánceres aumenta en forma progresiva con la edad.

La etiología de estos linfomas no se conoce, aunque una mala regulación inmunológica y algunos virus se vinculan a su génesis.

La inmunodeficiencia o los estados de disregulación inmune que se asocian con más frecuencia con la aparición de linfomas son:

**Cuadro**

Estad
I
II
III
III1
III2
IV
A
B
X
E
CS
PS

1. SIDA
2. Traspl
3. Sínd
4. Trasp

Los fomas

1. Viru
2. Viru
3. La



**Cuadro 24-7. Clasificación de Costwold**

Estado	Descripción
I	Afectación de una sola zona ganglionar o estructura linfática
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera como zona única, mientras que las zonas perihiliares son dos laterales). El número de regiones anatómicas se representa por un número anexo (p. ej., II3)
III	Afectación de linfáticos a ambos lados del diafragma
III1	Se asocia con afectación de ganglios del hilio esplénico, celíacos o portales
III2	Se asocia con afectación de ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos
IV	Afectación de una o más localizaciones extraganglionares, para las cuales debe emplearse la designación "E"
<i>Subdivisiones aplicables a cualquier estado</i>	
A	Asintomático
B	Fiebre (superior a 38°C), sudores nocturnos, pérdida de peso inexplicable mayor del 10% en los seis meses precedentes
X	Enfermedad por masa (voluminosas), mediastínica (tumor mediastínico que sobrepasa al menos un tercio del diámetro máximo transversal de la caja torácica o presencia de masa ganglionar con una dimensión máxima superior a los 10 cm)
E	Afectación de localización única extraganglionar contigua o próxima a región ganglionar conocida
CS	Fase clínica
PS	Estado anatomopatológico (determinado por laparotomía o biopsia)

1. SIDA.
2. Trasplantes de órganos (inmunodepresión terapéutica).
3. Síndromes de inmunodeficiencias congénitas (ataxia-telangiectasia, agammaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich).
4. Trastornos inmunitarios hiperfuncionantes (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto). La fenitoína puede provocar trastornos linfoproliferativos benignos o un verdadero linfoma.

Los agentes infecciosos vinculados a la génesis de linfomas no Hodgkin incluyen:

1. Virus RNA. El virus linfotrópico humano de célula T tipo 1 (HTLV1) se vincula a la aparición de la leucemia-linfoma T del adulto. El HIV produce el SIDA y la inmunodeficiencia celular que genera se relaciona con una elevada incidencia de LNH-B de grado alto y mediano. La hepatitis C se ha asociado con la aparición de linfoma B indolente.
2. Virus DNA. El virus de Epstein-Barr se ha hallado en el genoma de células de linfomas de Burkitt africanos. También se ha encontrado en asociación con linfomas observados en condiciones de inmunodepresión como el síndrome linfoproliferativo ligado a X, trasplantes de órganos y SIDA.
3. La infección crónica de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* está fuertemente asociada con el linfoma gástrico. La erradicación de la infección produce remisión en más de dos tercios de los pacientes.

El papel de la quimioterapia y de la radioterapia en la génesis del LNH, el LH y los trastornos mieloproliferativos está en estudio.

Como sistemas de clasificación están vigentes la Working Formulation (WF) (cuadro 24-8) la clasificación de Revisión Europeo-Americana de los Linfomas (REAL) y la modificada por la OMS (cuadro 24-9). La primera y la tercera se transcriben a continuación.

Estos sistemas de clasificación se complementan. La WF describe en forma satisfactoria los linfomas más comunes. La REAL/OMS correlaciona las entidades lin-

**Cuadro 24-8. Clasificación de la Working Formulation**

<i>Grado bajo</i>
A. Linfocítico pequeño compatible con L.L.C plasmocitoide
B. Folicular, predominantemente células pequeñas hendidas
C. Folicular, mixto de células pequeñas hendidas y células grandes
<i>Grado intermedio</i>
D. Folicular, de células grandes
E. Difuso, de células pequeñas hendidas
F. Difuso mixto, de células pequeñas y grandes
G. Difuso, de células grandes
<i>Grado alto</i>
H. Inmunoblástico de células grandes
I. Linfoblástico
J. Células pequeñas no hendidas
Burkitt
No Burkitt

**Cuadro 24-9. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los procesos neoplásicos de órganos hematopoyéticos y linfoides. Es la Clasificación REAL (clasificación revisada europeo-americana de linfomas) con algunas modificaciones introducidas por la OMS**

Neoplasias de células B	Variantes (sinónimo)
<b>Linfoma-leucemia linfoblástico de célula B precursora</b> <b>Procesos B periféricos</b> Leucemia linfática crónica B, linfoma linfocítico de células pequeñas 3 Leucemia prolinfocítica B Linfoma linfoplasmocítico 3 Linfoma folicular 2,3 Linfoma cutáneo centrofolicular 3 Linfoma B de la zona marginal (LBZM) 3 Del tejido linfóide asociado con mucosas (tipo MALT) 3 LBZM esplénico (± linfocitos vellosos) 3 LBZM ganglionar (± células B monocitoides) 3 Leucemia de células peludas 3 Linfoma del manto 1,2 Linfoma B difuso de células grandes (LBCG) 1,2 - LBCG mediastínico - LBCG intravascular - Linfoma de derrame primario Linfoma de Burkitt 1	Leucemia B linfoblástica aguda (LAL), linfoma linfoblástico Con gammapatía monoclonal y diferenciación plasmocitoide Incluye la macroglobulinemia de Waldenström Grados I, II y III Linfoma B monocitoide Variante de tricoleucemia Blástico LBCG anaplásico; centroblástico; inmunoblástico; rico en células T o rico en histiocitos Endémico, esporádico, atípico (pleomórfico), atípico con diferenciación plasmocitoide (asociado con SIDA)
<b>Procesos inmunosecretores</b> Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) Macroglobulinemia de Waldeström (linfoma linfoplasmocítico) Mieloma de células plasmáticas (mieloma múltiple) Plasmocitomas - Plasmocitoma solitario - Plasmocitoma extramedular Enfermedad de depósito de inmunoglobulinas: - Enfermedad sistémica de cadenas ligeras - Amiloidosis primaria Enfermedad de cadenas pesadas (ECP)	Indolente, quiescente, no secretor, leucemia de células plasmáticas, mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS) ECP+ $\gamma$ , ECP- $\alpha$ , ECP- $\mu$
Linfoma de Hodgkin (LH)	Variantes (sinónimo)
LH nodular de predominio linfocítico LH clásico - LH clásico rico en linfocitos - LH, esclerosis nodular, grados I y II - LH, celularidad mixta - LH, depleción linfocítica	LH nodular L y H
Neoplasias de células T	Variantes (sinónimo)
<b>Linfoma-leucemia linfoblástico de célula T precursora 1</b> <b>Procesos T y NK periféricos</b> Linfoma-leucemia T del adulto (HTLV-I) 1 Leucemia natural killer (NK) agresiva 1 Leucemia T prolinfocítica 2,3 Linfoma-leucemia T de células grandes 3 Linfoma T periférico 1,2 Linfoma anaplásico de células grandes (LACG; tipos T y célula nula) 2 Linfoma T angioinmunoblástico 2,3 Linfoma T/NK (nasales y tipo nasal) 1,3 Linfoma T $\gamma$ - $\delta$ hepatoesplénico 1 Linfoma T intestinal tipo enteropatía Linfoma T subcutáneo tipo panículo	LAL T, linfoma linfoblástico T Aguda, linfomatosa, crónica, quiescente, similar a Hodgkin De células pequeñas, de células cerebriformes Linfocitoides (linfoma de Lennert); de zona T Linfocitocítico; de células pequeñas Linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia (LAID) Granuloma letal de la línea media; linfoma angiocéntrico

(Continúa)

Cuad

Micos

Síndro  
Proces  
Primar1. Gra  
2. Gra  
3. Gra

fomato  
diente  
nes. Es  
menta  
lar y es  
La V  
creada  
de corn  
de LNI  
da resp  
noce u  
última  
alto gra  
linfoma  
celular  
mitótic  
un tam  
mayor  
Clínica  
grado c  
de grac  
ves si r  
mas inn  
y consi  
las pec  
Burkitt  
tamien  
La cl  
consen  
inmunc  
diferen  
cuenta  
la WF  
mentos.  
Las  
tas pres  
origina  
se cons  
cesos p  
agudas  
Todas  
grupo. I  
linfoma  
son pro  
muestra  
El lin  
entidad



**Cuadro 24-9. Continuación**

<p>Micosis fungoide (MF) 3</p> <p>Síndrome de Sézary 2,3</p> <p>Procesos linfoproliferativos T cutáneos</p> <p>Primarios CD30 positivos 3</p> <p>1. Grado alto en la Working Formulation (WF)</p> <p>2. Grado intermedio en la WF</p> <p>3. Grado bajo en la WF</p>	<p>Mucinosis folicular asociada con MF; enfermedad granulomatosa de la piel laxa; reticulosis pagetoide</p> <p>Papulosis linfomatoide (tipos A y B); LACG cutáneo primario; lesiones fronterizas</p>
---	--

fomatosis con el linfocito normal homólogo correspondiente y son más aplicables a los linfomas pocos comunes. Esta última es más reproducible porque se fundamenta en el análisis inmunofenotípico de la estirpe celular y es la que se está utilizando últimamente.

La WF fue muy utilizada y aún sigue en vigencia. Fue creada en 1982 por destacados hematopatólogos. Trata de correlacionar la clínica con los tipos histopatológicos de LNH. Pero fracasa al incorporar información aceptada respecto del origen B o T de los linfomas y no reconoce una gran variedad de entidades clínicas descritas últimamente. Divide a los linfomas en bajo, intermedio y alto grado según su agresividad biológica. En general, los linfomas de bajo grado se caracterizan por un tamaño celular pequeño, núcleo redondo o hendido y bajo índice mitótico. Los LNH de grado intermedio y alto muestran un tamaño celular más grande, nucléolo prominente y mayor actividad mitótica.

Clínicamente es útil considerar a los LNH de bajo grado como indolentes o no agresivos, mientras que los de grado intermedio y alto son cuadros agresivos y graves si no se tratan. Muchos clínicos incluyen a los linfomas inmunoblásticos entre los LNH de grado intermedio y consideran a los linfomas linfoblásticos y los de células pequeñas hendidas, en particular la variante de Burkitt, como LNH de alto grado, que requieren un tratamiento clínico especial.

La clasificación REAL creada en 1993, a partir de un consenso de hematópatólogos, incorporó las características inmunofenotípicas que definen la estirpe celular y los diferentes subtipos de una forma más científica. Tiene en cuenta entidades de menor frecuencia que no considera la WF. La OMS aceptó esta propuesta y, con unos aditamentos, creó la clasificación estándar actual.

Las diferentes entidades incluyen linfomas de distintas presentaciones clínicas con la condición de que se originen en un mismo tipo de célula. Así, las leucemias se consideran los extremos dentro de la gama de los procesos proliferativos descritos. Las leucemias linfocíticas agudas y los linfomas linfoblásticos se agrupan juntos. Todas las formas foliculares constituyen un mismo grupo. La leucemia linfática crónica se clasifica junto al linfoma linfocítico de células pequeñas porque ambos son procesos de linfocitos B periféricos pequeños que muestran positividad para el CD5 y el CD23.

El linfoma de células del manto se describe como una entidad aparte con distintas características y agresividad

clínica. Antes se describía como un linfoma linfocítico de células pequeñas, un linfoma difuso de células pequeñas hendidas o a veces un linfoma folicular en la clasificación de WF.

El linfoma inmunoblástico se clasifica como un linfoma difuso de células grandes y no se reconoce como una entidad clínica diferenciada. En este sistema se pretende realizar una clasificación detallada de los procesos de células T y NK. Los linfomas de células T no eran reconocidos por la WF.

En cuanto a la historia natural de los linfomas, debemos decir que es muy variable con tiempos de duplicación que van desde días (linfoma de Burkitt) a años (LNH de grados bajos). El tratamiento suele ser más espectacular en los LNH de grados alto e intermedio que en los de bajo grado.

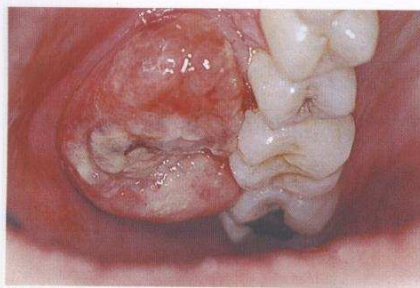
Los LNH, en especial los de grado bajo, invaden más temprano la médula ósea y hacen invasión hematogena a distancia, a diferencia de los que ocurre en los LH.

Los LNH de grados intermedio y alto suelen presentar localizaciones extraganglionares, que incluyen el anillo de Waldeyer, el tracto gastrointestinal, la piel, el hueso y el sistema nervioso central.

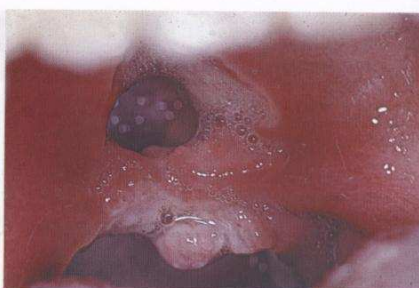
En la cavidad oral suelen observarse como masas tumorales definidas de consistencia blanda o elástica, circunscritas, a veces ulceradas por el trauma masticatorio. Se pueden ubicar en los maxilares en zonas de molares y premolares, en la lengua, en las mucosas de los labios y en el paladar blando. Su crecimiento es rápido y la biopsia es fundamental para su diagnóstico y tipificación (figs. 24-32 a 24-34).

#### 1. Linfomas B periféricos: bajo grado

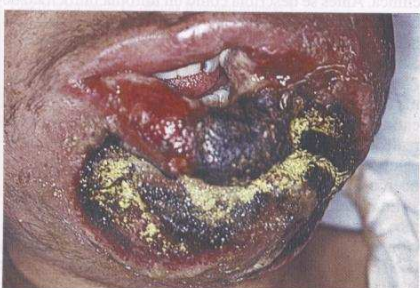
- El **linfoma linfocítico de células pequeñas** es el homólogo tisular o ganglionar de la leucemia linfática crónica y se presenta clásicamente con linfadenopatía difusa y afectación medular. Las células son CD5, CD20 y CD23 positivas.
- Entre los **linfomas linfoplasmocíticos** se incluyen la macroglobulinemia de Waldenström y otros linfomas de células B que pueden mostrar picos monoclonales en el proteinograma. Están compuestos por linfocitos, células plasmáticas y son CD20 positivas, CD5 y CD23 negativas.
- El **linfoma folicular** incluye el linfoma folicular de células pequeñas hendidas, el mixto y el de células



A



C



B



D

Fig. 24-32. Linfoma no Hodgkin. A. Lesión tumoral en la encía maxilar superior derecha, zona de molares. B. Enorme masa tumoral en la zona del labio inferior. C. Lesión perforante en el paladar blando en un adolescente de 16 años. D. Masa tumoral que toma el paladar. E. Lesión tumoral en el paladar blando.

grandes (grados I, II y III, respectivamente, de acuerdo con la REAL). Las células son CD10 y CD20 positivas y negativas para CD5. Los linfomas foliculares suelen tener su inicio como una enfermedad ganglionar. Alrededor del 85% de los casos suelen estar en estadio III y IV en el momento del diagnóstico. La médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios mesentéricos suelen estar afectados. Su progreso suele ser lento. Se han visto regresiones temporales espontáneas hasta en el 30% de los casos. El promedio de supervivencia oscila entre 6 y 10 años. La transformación en los LNH de grados intermedios o altos puede suceder en cualquier momento. Expresan traslocación 14:18 que produce una sobreexpresión de la expresión bcl-2. El producto del gen bcl-2 es un potente inhibidor de la apoptosis. La transformación histológica a célula grande se correlaciona a menudo con la mutación p53. El caso que se muestra en la figura 24-34 resultó un linfoma folicular que en la inmunohistoquímica dio positivo para CD10 y CD20 expresión del gen bcl-2 y negativo para CD5 y CD23.

D. El linfoma de la zona marginal probablemente deriva de la célula de la zona marginal o parafoliculares que rodean la zona del manto. Son negativas para CD10 y CD5 y positivas para CD20. Los MALT-

omas (MALT: tejido linfoide asociado con mucosas) son un grupo de linfomas extraganglionares, localizados en el estómago, la mama, el pulmón, el tiroides y otras ubicaciones. A veces se relacionan con trastornos autoinmunes preexistentes relacionados con el órgano (síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto). Solían denominarse pseudolinfomas en el pasado. El maltoma gástrico se asocia claramente con la infección por *H. pylori* y remite tras su erradicación.

E. La leucemia de células peludas tiene un curso indolente, con neutropenia e hiperesplenismo, y las células son típicamente positivas para CD103, CD22, CD11c y, a menudo, CD25.

## 2. Linfomas B: grados intermedio y alto

A. El linfoma de células del manto es un linfoma de células B con mal pronóstico. Deriva de linfocitos CD5+, CD20+ y CD23-. Se asocia la traslocación 11:14, la cual se traduce en una disregulación de la ciclina D1, un promotor del ciclo celular. Suele diagnosticarse en estadios avanzados con síntomas B y afectación del tracto gastrointestinal y de la médula ósea. Responde mal a la quimioterapia, con remisiones de corta duración tras tratamientos agresivos. El

LCM a  
vive  
B. El linf  
un 30%  
cial el  
Sus cé  
CD22,  
CD5 y  
En sus  
curar, e  
enferm  
se logr  
dos co  
interme  
pacient  
nar en  
el siste  
Los pro  
cian co  
sa, con  
Tienen  
de la in  
ducir la



A

Fig. 24-33. Linfoma cubierto por pavimento. B. HE x40. En



LCM es probablemente incurable y la media de supervivencia es de 2,5 años.

**B. El linfoma difuso de células grandes B** se origina en un 30% en localizaciones extraganglionares, en especial el tracto gastrointestinal y el anillo de Waldeyer. Sus células presentan positividad para CD19, CD20, CD22, CD79a, CD45. También pueden coexpresar CD5 y CD10.

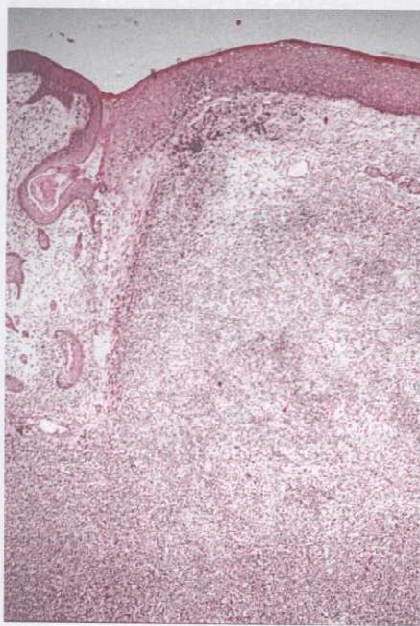
En sus formas localizadas (estadios I y II) se puede curar, en hasta el 80% de los casos, mientras que en la enfermedad diseminada (estadios III y IV) la curación se logra en el 30% de los casos. Los LNH relacionados con el SIDA son de estirpe B y de grados alto o intermedio de malignidad. En la mayoría de los pacientes comienza con la enfermedad extraganglionar en los huesos, la boca, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central.

Los procesos linfoproliferativos postrasplantes se asocian con una inmunosupresión medicamentosa intensa, con potencial patogenia por virus de Epstein-Barr. Tienen tendencia a invadir el cerebro. La disminución de la inmunodepresión puede, en algunos casos, producir la regresión del linfoma.

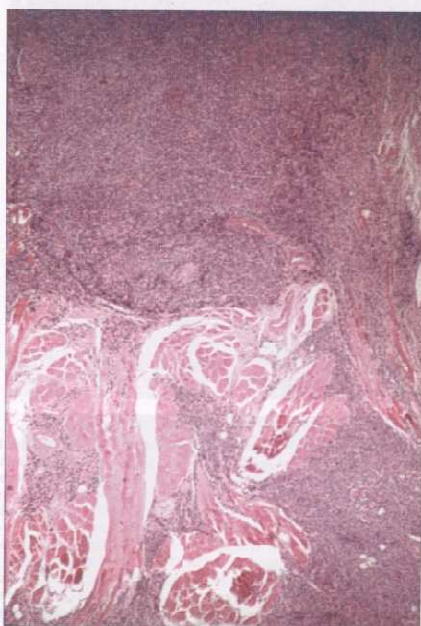
El linfoma de derrame primario es un linfoma agresivo que se produce en la serosa y se presenta con derrames. La enfermedad se disemina con facilidad y se ha asociado con la presencia de herpesvirus 8.

**C. Los linfomas de células pequeñas no hendidas** son entidades de rápida proliferación, con índice mitótico alto y tiempos de duplicación breves. Muchos linfomas asociados con el SIDA o trasplantes de órganos son de este tipo. El linfoma de Burkitt se divide en dos tipos: africano (endémico) y esporádico. Son de estirpe B y expresan inmunoglobulina monoclonal de superficie IgM. Presentan un crecimiento explosivo.

El tipo africano es endémico en determinadas zonas de África ecuatorial y otras localizaciones tropicales. Hay una forma esporádica que se presenta en otras partes del mundo. La enfermedad ocurre especialmente en la infancia, pero puede aparecer en adultos jóvenes, sobre todo la esporádica. El virus de Epstein-Barr se ha encontrado en el genoma de LB endémicos, pero rara vez en la forma esporádica. Presenta traslocación cromosómica 8,14. Se localiza, con frecuencia, en la zona mandibular. El endémico es de rara afecta-



A



B

**Fig. 24-33.** Linfoma de la lengua, sector posterior, sobre enfermedad de Sjögren previa de larga data. Mujer de 72 años. **A.** HE  $\times 40$ . Debajo de la cubierta pavimentosa se aprecia una proliferación celular de patrón difuso, caracterizado por un puntillado basófilo relativamente homogéneo. **B.** HE  $\times 40$ . Enfoque del borde profundo de la lesión que infiltra el músculo propio de la lengua.

(Continúa)



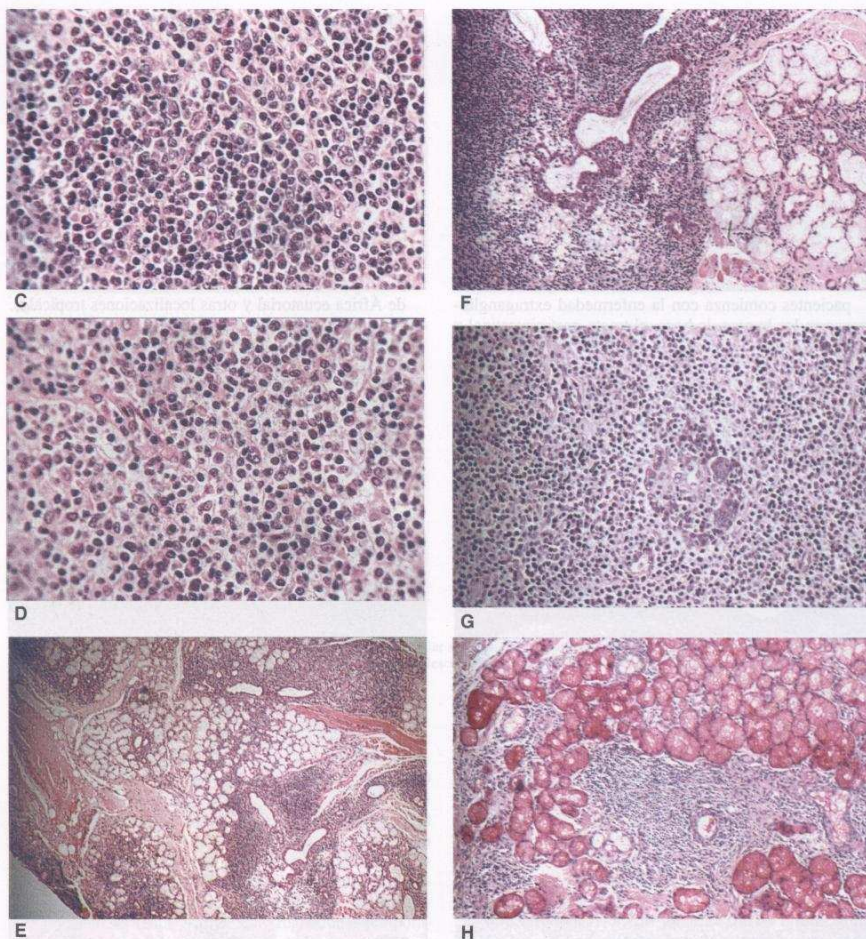


Fig. 24-33. (Cont.) C. HE  $\times 400$ . Población tumoral mononuclear que incluye células linfoides de pequeña talla, junto a otras algo mayores, con núcleos centrales (immunoblastos) o con dos núcleos apostados contra la membrana nuclear (centroblastos). Un par de mitosis en células más grandes. La disposición es difusa. D. HE  $\times 400$ . Otro campo de la misma lesión anterior. Se distingue una anafase y población celular relativamente monomorfa, que incluye aislados plasmocitos y red vascular prominente. E. HE  $\times 400$ . Glándulas mucosas adyacentes al linfoma, que muestran infiltrados linfoides periductales, que indican una lesión linfoepitelial benigna preexistente. F. HE  $\times 400$ . Una aproximación de la lesión linfoepitelial benigna, donde se aprecia la permeación linfocitaria del epitelio que reviste los ductos, así como agregados linfoides dentro de los lóbulos glandulares. G. HE  $\times 400$ . Islote epimioepitelial característico en medio de una población linfocitaria con rica vascularización. H. PAS  $\times 200$ . Foco de infiltrados linfoides alrededor de un ducto excretor, rodeado de ácinos mucosos PAS+ vecinos. Corresponde a un linfoma no Hodgkin, mayoritariamente difuso, de linfocitos pequeños y grandes, cuya inmunomarcación reveló franca positividad frente a CD 20 (pan B) (imagen no disponible). Se trata de un linfoma originado en tejido linfocitario asociado con mucosas (linfoma MALT). En el caso actual se trata de un paciente de 72 años, que desde hace 20 años cursa un síndrome de xerostomía diagnosticado como síndrome de Sjögren. Asocia enfermedad poliarticular de tipo reumática.

ción  
con  
El  
CD2  
porá  
gati

### 3. Linf

Cons  
contem

A. Los  
pret  
afec  
india  
tem  
men  
ma l  
nula  
nica  
Lo  
cas  
perio  
afec  
perio  
en u  
B. Las  
son  
ma  
cutá  
perio  
dad.

### 4. Sínd

A. El l  
gina  
linfo  
por  
linf  
ma a  
ción  
péu  
B. El l  
rarc  
C. El l  
con  
fom  
cuer  
foci  
saca  
célu  
D. El l  
posi  
mer  
vari  
caci  
min  
sa d  
pres



ción ganglionar, mientras que el esporádico lo hace con mayor frecuencia.

El tipo africano es positivo para CD10, CD19, CD20, CD22 y EBV y negativo para CD5 y CD23. El tipo esporádico es positivo para CD19, CD20 y CD22 y negativo para CD5 y CD23.

### 3. Linfomas NH de células T

Constituyen un 20% de los linfomas NH y no se han contemplado en la clasificación WF.

**A. Los linfomas/leucemias linfoblásticas de células T preñica** son procesos de células T inmaduras que afectan a varones adolescentes, jóvenes y adultos. El índice mitótico es muy alto. La actividad transferasa terminal desoxinucleotidasa (TdT) es característicamente positiva. Esta positividad se restringe al linfoma linfoblástico, LAL (subtipos pre-B, T y de células nulas) y la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica. No se ha observado en otros linfomas NH.

Los pacientes suelen debutar con masas mediastínicas anteriores y a menudo con derrames pleurales y pericárdicos o síndrome de la vena cava superior. La afectación de la médula ósea y la expresión en sangre periférica son frecuentes, lo que puede llevar a pensar en una LLTA.

**B. Las neoplasias de células NK y células T periféricas** son LNH de origen celular NK o T, excepto el linfoma linfoblástico. Con la excepción de los linfomas cutáneos T, que son de grado bajo, los linfomas T periféricos tienden a mostrar un alto nivel de agresividad.

### 4. Síndromes clinicopatológicos T periféricos

- A. El linfoma/leucemia T del adulto** se ha descrito originariamente en el sudoeste de Japón, pero fueron observándose casos en todo el mundo. Es causado por el virus HTLV-1. Presenta afectación cutánea, linfadenopatía, organomegalia, reacción leucemógena en sangre periférica, lesiones osteolíticas y afectación del SNC. Presenta positividad B CD4. La terapéutica es en general pobre.
- B. El linfoma/leucemia agresivo de células NK** es un raro LNH de curso fulminante.
- C. El linfoma de Lennert o linfoma linfopitelioide**, considerado inicialmente como una variante del linfoma de Hodgkin, es en realidad una forma infrecuente y grave de linfoma T periférico. Presenta linfocitos pequeños con un núcleo irregular en forma de sacacorchos. Se asocia con infiltración intensa por células epiteloides reactivas (histiocitos activados).
- D. El linfoma anaplásico de células grandes** presenta positividad para KI-1 (CD30), un antígeno inicialmente descrito en el LH, pero hallado después en varios LNH agresivos. Presenta a menudo la traslocación 2:5, la cual provoca la fusión de la nucleosmina NPM con una tirosinasa, que da la K1a (cinasa del linfoma anaplásico). Anatomopatológicamente presentan confusión con los carcinomas, el melano-

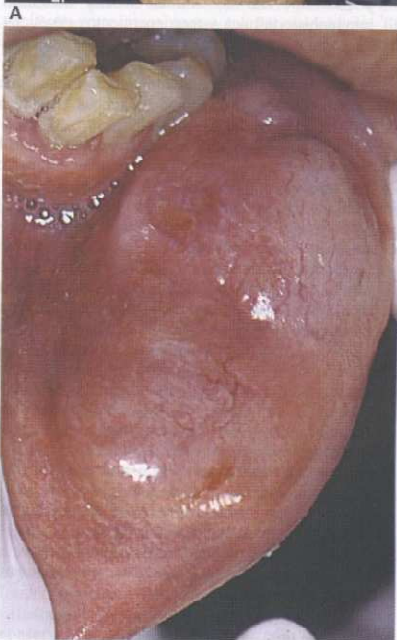
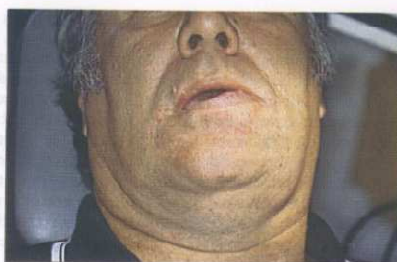


Fig. 24-34. A a C. Linfoma no Hodgkin. Lesión tumoral inicial en el labio inferior. Posteriormente apareció un tumor en la zona frontal.

ma, el LH, la papulosis linfomatoide cutánea y con el linfoma anaplásico cutáneo.

- E. Linfoma T angioinmunoblástico.** La linfadenopatía inmunoblástica y la linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia (LAID) se descubrieron oportunamente como reacciones inmunológicas anormales clínicamente caracterizadas por fiebre, rash cutáneo, anemia hemolítica autoimune, hiper-gammaglobulinemia policlonal y linfadenopatía generalizada. La anatomía patológica revelaba un borramiento difuso de la arquitectura del ganglio, infiltración por inmunoblastos y células plasmáticas y a menudo una red vascular normal. Mediante la inmunohistoquímica y reordenamientos genéticos se ha podido demostrar que, en realidad, lo que tienen esos pacientes son linfomas T subyacentes. El curso puede ser variable en agresividad y presentar remisiones espontáneas ocasionales o respuestas satisfactorias y prolongadas a corticoides.

- F. Los linfomas nasales y el linfoma nasal de células NK-T** son los que antiguamente se denominaban como linfoma angiocéntrico, granuloma letal de la línea media (reticulosis maligna de la línea media) y granulomatosis linfomatoide. Las células neoplásicas en estos procesos afectan a los vasos y conducen a procesos necrosantes angiodestructivos. El linfoma nasal de células NK-T afecta el paladar y los senos maxilares, y puede producir metastasis. Su curso puede ser indolente o agresivo. No suele extenderse al SNC y presenta positividad para células T y CD56.

- G. El linfoma hepatoesplénico** presenta infiltración sinusoidal del hígado por células T que expresan el complejo receptorial. Se suele asociar con síndrome hemofagocítico. Su curso es grave en general.

- H. El linfoma T intestinal** de tipo enteropatía se observa en pacientes con cuadros intestinales por sensibilidad al gluten y otras enteropatías y se presenta habitualmente con ulceraciones intestinales.

- I. El linfoma T tipo paniculitis subcutánea** es una rara forma de linfoma T que se caracteriza por infiltración subcutánea.

### 5. Síndromes linfomatosos especiales

- A. La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sezary (SS)** son trastornos linfoproliferativos cutáneos malignos de células T helper (CD4).

Clínicamente se caracterizan por la presentación dermatológica de placas localizadas que evolucionan hacia nódulos tumorales en la MF y a eritrodermia exfoliativa difusa asociada con células anómalas en el SS. En estos pacientes es común el antecedente de enfermedades dermatológicas de larga evolución sin diagnósticos claros antes de la confirmación de estos linfomas.

Así, como estadios cutáneos de la MF podemos señalar los siguientes:

1. Estadio premitótico. Lesiones eritematosas y eccematosas de años de evolución.

2. Estadio de placa.
3. Estadio de tumor.

La afectación de los ganglios linfáticos ocurre cuando las lesiones cutáneas son más avanzadas. La confirmación histológica conlleva peor pronóstico.

La participación visceral que implique a cualquier órgano es una complicación tardía de la enfermedad. El hígado, el bazo, los pulmones y el tracto gastrointestinal son los principales blancos. La médula ósea suele estar relativamente respetada y se presenta un peculiar patrón de diseminación epiteliotrópica.

Histológicamente se caracterizan por la presencia de células T atípicas con un núcleo irregular cerebriforme infiltrando la epidermis. Forman de esta manera los característicos microabscesos de Pautrier. Ciertas técnicas, como la del reordenamiento genético del receptor celular T, pueden delatar una infiltración ganglionar temprana.

El pronóstico de la enfermedad marca una supervivencia media global de unos 8 años desde el diagnóstico de la enfermedad, que se reduce a 2 a 4 años desde el momento de la aparición de los tumores o la afectación ganglionar. Cuando hay participación visceral, la supervivencia suele ser menor de 18 meses.

- B. linfoma primario del SNC** es un linfoma de grado alto (células grandes, inmunoblástico) y de estirpe B. Las lesiones son primariamente parenquimatosas y afectan estructuras periventriculares. En el 20% a 40% de los casos, las lesiones son múltiples.

Estadísticamente comprenden el 1% de los tumores cerebrales y el 1% de los linfomas extraganglionares. Etiológicamente se asocian con edad avanzada (más de 60 años), SIDA, inmunodepresión inducida por fármacos y síndromes de inmunodeficiencias congénitas.

En algunos casos de linfomas en pacientes con SIDA y en trasplantados se ha encontrado el genoma del virus de Epstein-Barr.

En los pacientes con SIDA suelen hallarse en presencia de disminuciones severas de CD4, en general por debajo de 50/mm<sup>3</sup>.

La clínica presenta cuadros de cefalea, cambios de personalidad y hemiparesia. Hemos observado algunos casos en pacientes HIV positivos en los que un linfoma oral precedió o continuó al linfoma del SNC.

La tomografía computarizada con contraste, la resonancia magnética y la biopsia estereotáxica son elementos interesantes para el diagnóstico. Además, la serología para HIV, la punción lumbar, el recuento de CD4, la evaluación oftalmológica, la TC abdominal, la radiografía de tórax y la biopsia de médula ósea complementan eficazmente la rutina en estos pacientes.

La supervivencia en general es menor de 2 años, aunque hay casos que superan ese tiempo. En los pacientes con SIDA la supervivencia suele ser inferior a los 3 meses desde el momento del diagnóstico.

- C. El linfoma gastrointestinal primario** es la forma extraganglionar solitaria más frecuente y se puede

observar en los

Los

tados

nal o

pesada

gastro

malto

por H

Esto

grado

foma

gangli

aparic

mucos

mas,

mantie

La s

estos

náusea

tualm

comp

perfor

la per

infiltr

**D. Linfoma**

grado

cialm

África

hallar

repres

ender

niños

Barr

so p

EBV.

apari

mient

más l

e infi

La

mes,

olos

obser

en RT

frecu

fagoc

pued

obser

Estos

lar a

simil

mien

agres

célul

Ig de

liger

cacic

carac

Las

mosc



observar en el estómago y los intestinos delgado y grueso.

Los linfomas T de tipo enteropatía se hallan aumentados en pacientes con colitis ulcerosa, enteritis regional o enfermedad celíaca. La enfermedad de cadenas pesadas alfa se halla en algunos pacientes con linfoma gastrointestinal primario del tipo mediterráneo. El maloma gástrico se encuentra asociado con infección por *Helicobacter pylori*.

Estos últimos en general presentan una histología de grado bajo. Puede producirse la transformación a linfoma de células grandes. Es posible la extensión a ganglios cercanos o distantes, lo cual se vincula con la aparición de un engrosamiento significativo de la mucosa. En el tracto digestivo es posible hallar malomas, linfomas foliculares, linfomas de células del manto y otros linfomas agresivos.

La signosintomatología que en general se observa en estos pacientes comprende anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, sangrado, dolor abdominal y eventualmente la aparición de una masa abdominal. Las complicaciones más frecuentes son la obstrucción, la perforación y la hemorragia. La terapia puede originar la perforación por lisis del tejido linfomatoso que infiltra toda la pared gástrica o intestinal.

**D. Linfoma de Burkitt** es un linfoma no Hodgkin de grado alto de células pequeñas no hendidas. Inicialmente fue descrito por Dennis Burkitt en niños de África ecuatorial, donde es endémico. Luego se fue hallando en todo el mundo (forma esporádica) y representan el 40% de los LNH infantiles. La forma endémica es más frecuente (100 casos por millón de niños) y se encuentra asociada con el virus de Epstein-Barr (EBV). La forma esporádica es más rara (1 o 2 casos por millón de niños) y rara vez asociada con el EBV. En las áreas endémicas de África es frecuente la aparición en mandíbula y en otros huesos faciales, mientras que la forma esporádica es de observación más habitual en el abdomen, el tracto gastrointestinal e infiltrando la médula ósea.

Las células del LB son monomórficas, muy uniformes, con núcleos redondos u ovalados, múltiples nucléolos (2 a 5) prominentes y citoplasma basófilo. Se observan múltiples vacuolas lipídicas y citoplasma rico en RNA. Un patrón de cielo estrellado está presente con frecuencia, representado por macrófagos benignos que fagocitan células tumorales apoptóticas. Algunas veces pueden verse células mayores que recuerdan a las observadas en linfomas difusos de células grandes B. Estos casos fronterizos se denominan no Burkitt o similar a Burkitt. En niños y pacientes HIV+, los linfomas similares Burkitt se comportan como los clásicos LB, mientras que en adultos pueden representar variantes agresivas de linfomas difusos de células grandes B. Las células son de estirpe B y expresan cadenas pesadas de Ig de superficie celular (por lo general IgM) y cadenas ligeras tanto kappa como lambda. Una serie de traslocaciones sucesivas y un crecimiento explosivo son las características de este linfoma.

Las traslocaciones implican al locus c-myc en el cromosoma 8q24 y los genes de receptores de inmunoglobulinas.

La mayoría de los casos presentan traslocaciones t(8;14) (q24;q32), en el que el c-myc está traslocado en el gen de la cadena pesada de Ig en el cromosoma 14q32. Hay dos variantes de traslocaciones t(2;8)(p12;q24) y t(8;22)(q24;q11), que son menos frecuentes y en ellas el c-myc se fusiona con las cadenas ligeras kappa y lambda ubicadas en los cromosomas 2 y 22, respectivamente. Esto condiciona una hiperregulación de c-myc que modifica el cociente entre los complejos myc/max a favor de la activación transcripcional y proliferación de células B.

El papel de virus de EB en la génesis del LB aún se desconoce, pero se ha encontrado en el genoma de los LB endémicos y rara vez en los LB esporádicos. El papel de la malaria tampoco se conoce, pero puede dar lugar a una inmunodeficiencia relativa de las células T.

Las células del LB expresan sIgM-IgG y antígenos asociados con células B (CD19, CD20, CD22, CD79a), así como CD10. Son negativas para CD5 y CD23.

Clínicamente, en los casos endémicos, la mandíbula y otros huesos faciales a menudo están infiltrados. En los casos esporádicos, la presentación más frecuente es en el abdomen, infiltrando el ileon terminal, el ciego o el mesenterio. También pueden afectarse los ovarios, los riñones y las mamas. El LB es de alta agresividad, pero potencialmente curable. El pronóstico en los niños se correlaciona con el volumen de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

**E. La enfermedad sistémica de Castleman** se asocia con infección por herpesvirus 8 y esto provocaría la estimulación de la producción de IL-6.

Las características clínicas de esta enfermedad son fiebre, malestar, debilidad, linfadenopatía habitualmente generalizada, organomegalia, edema, anasarca y derrames. Hay afectación pulmonar y del SNC, anemia, eritrosedimentación elevada, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. La evolución clínica de la enfermedad es continua o episódica con remisiones y exacerbaciones. Puede derivar en un linfoma o en un sarcoma de Kaposi.

Histopatológicamente, los ganglios se observan con conservación de su arquitectura, pero con centros germinativos prominentes, hiperplásicos o hialinizados e infiltración difusa pronunciada de células plasmáticas.

## SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas son un grupo heterogéneo de tumores malignos de origen mesenquimático. Representan alrededor del 1% de todos los tumores malignos. Para mayores de 16 años, estadísticas confiables muestran que el 50% se presentan en las extremidades (35% en las inferiores y 15% en las superiores) y el 50% restante se ubican mayoritariamente en la zona abdominal y retroperitoneal (15%), las vísceras (15%) y tronco (10%). En la cabeza y el cuello se encuentran alrededor del 5%. En los niños, en cambio, la mayoría de los sar-

comas de partes blandas son rabdomiosarcomas y tumores indiferenciados que se ubican en la cabeza y el cuello.

Los tipos histológicos son muy variables. Siguiendo a Enzinger y Weiss, los sarcomas de partes blandas se pueden clasificar como se muestra en el cuadro 24-10.

La frecuencia de los tipos histológicos de los sarcomas de partes blandas marca los siguientes porcentajes: liposarcomas (20%), leiomiomasarcomas (20%), histiocitoma fibroso maligno (20%), fibrosarcoma (10%), sarcoma

sinovial (10%) y los de origen vascular (5%). Los demás con guarismos individuales por debajo del 5% que redondean el 15% restante.

En cuanto a la etiología de estos tumores, debemos establecer que es desconocida pero con factores genéticos, ambientales y iatrogénicos destacables.

Entre los factores genéticos debemos destacar el síndrome de Li-Fraumeni, para el que se ha sugerido un patrón hereditario autosómico dominante y que se distingue por el padecimiento en las familias afectadas de una

**Cuadro 24-10. Clasificación de los tumores de partes blandas**

#### I. Tumores fibrosos

##### 1. Fibrosarcoma

- Fibrosarcoma adulto
- Fibrosarcoma congénito o infantil
- Fibrosarcoma inflamatorio (tumor miofibroblástico inflamatorio)

#### II. Tumores fibrohistiocíticos

- Histiocitoma fibroso maligno (HFM) (fibrohistiocitoma maligno)
  - HFM estoriforme-pleomórfico
  - HFM mixoide
  - HFM de células gigantes (tumor maligno de células gigantes de partes blandas)
  - HFM xantomatoso (tipo inflamatorio)

#### III. Tumores lipomatosos

- Liposarcoma
  - Liposarcoma bien diferenciado
    - Liposarcoma parecido a lipoma
    - Liposarcoma esclerosante
    - Liposarcoma inflamatorio
  - Liposarcoma mixoide
  - Liposarcoma de células redondas (mixoide mal diferenciado)
  - Liposarcoma pleomórfico
  - Liposarcoma desdiferenciado

#### IV. Tumores del músculo liso

- Leiomiomasarcoma
- Leiomiomasarcoma epiteliode

#### V. Tumores del músculo esquelético

- Rabdomiosarcoma
  - Rabdomiosarcoma embrionario
  - Rabdomiosarcoma botrioide
  - Rabdomiosarcoma de células fusiformes
  - Rabdomiosarcoma alveolar
  - Rabdomiosarcoma pleomórfico
- Rabdomiosarcoma con diferenciación ganglionar (ectomesenquimoma)

#### VI. Tumores de vasos sanguíneos y linfáticos

- Angiosarcoma y linfangiosarcoma
- Sarcoma de Kaposi

#### VII. Tumores perivasculares

- Tumor maligno del glomus
- Hemangiopericitoma maligno

#### VIII. Tumores sinoviales

- Sarcoma sinovial
  - Sarcoma sinovial bifásico (fibroso y epitelial)
  - Sarcoma sinovial monofásico (fibroso o epitelial)
- Tumor maligno de células gigantes de las vainas tendinosas

#### IX. Tumores mesoteliales

- Tumor fibroso maligno solitario de la pleura y el peritoneo
- Mesotelioma difuso
  - Mesotelioma difuso epiteliode
  - Mesotelioma difuso fibroso (sarcomatoide, fusiforme)
  - Mesotelioma difuso bifásico

#### X. Tumores neurales

- Tumor maligno de las vainas nerviosas periféricas (TMVNP) schwannoma maligno, neurofibrosarcoma
  - Tumor maligno triton (TMVNP con rabdomiosarcoma)
  - TMVNP glandular (schwannoma glandular maligno)
  - TMVNP epiteliode (schwannoma epiteliode maligno)
- Tumor maligno de células glandulares
- Sarcoma de células claras (melanoma maligno de partes claras)
- Schwannoma melanocítico maligno
- Tumor de nervios autónomos gastrointestinales (plexosarcoma)
- Tumor neuroectodérmico periférico
  - Neuroblastoma
  - Ganglioneuroblastoma
  - Neuroepitelioma (tumor neuroectodérmico periférico)
  - Sarcoma de Ewing extraesquelético

#### XI. Tumores paragangliónicos

- Paraganglioma maligno

#### XII. Tumores óseos y cartilaginosos extraesqueléticos

- Condrosarcoma extraesquelético
  - Condrosarcoma bien diferenciado
  - Condrosarcoma mixoide
  - Condrosarcoma mesenquimal
- Osteosarcoma extraesquelético

#### XIII. Tumores mesenquimáticos pluripotenciales

- Mesenquimoma maligno

#### XIV. Otros tumores

- Sarcoma alveolar de partes blandas
- Sarcoma epiteliode
- Tumor rabdoide maligno
- Tumor desmoplásico de células pequeñas

alta in  
res de

En

Reckl

los ne

tes. Er

desarr

sarcom

Los

desarr

abdom

La r

linfor

do cor

das. E

ción y

10 año

El l

crónic

filaria

mía a

estos t

Alg

sarcom

trabaja

clorof

mayor

indust

p-diox

utiliza

minada

En l

génesi

nación

micros

los ma

tinguir

geno. l

genétic

Entre

mosóm

sarcom

(12;16

cificas

miosar

malign

tológic

al desa

ha der

de DN

rada ti

grado

día de

quedó

bilidad

res, se

pacien

La e

poder

obtene

de reci



demás  
redon-  
bemos  
genéti-  
el sín-  
ido un  
distin-  
de una

alta incidencia de tumores malignos, en especial cánceres de mama y sarcomas de partes blandas.

En la neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen), los tumores malignos en las vainas de los nervios periféricos aparecen en el 3% de los pacientes. En el síndrome de Gardner existe un mayor riesgo de desarrollar tumores desmoides intraabdominales (fibrosarcomas de grado bajo).

Los traumatismos pueden tener alguna influencia en el desarrollo posterior de tumores desmoides de la pared abdominal.

La radiación como terapéutica para cánceres de mama, linfomas y carcinomas de cuello uterino se ha incriminado como causa del desarrollo de sarcomas de partes blandas. El período de latencia entre la exposición a la radiación y el desarrollo de los sarcomas suele ser mayor de 10 años.

El linfangiosarcoma se ha asociado con el linfedema crónico traumático, idiopático, congénito o causado por filarias. El linfedema postmastectomía y la linfadenectomía axilar con radioterapia aumentan el desarrollo de estos tumores.

Algunos estudios muestran un mayor desarrollo de sarcomas de partes blandas en granjeros, ferroviarios y trabajadores forestales expuestos a fenoxiherbicidas y clorofenoles. También se comprobó una incidencia mayor de sarcomas de partes blandas en trabajadores industriales expuestos a la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). El arsénico y el cloruro de polivinilo utilizado en la industria del plástico también se han incriminado en algunos trabajos.

En los últimos años se ha podido determinar la histogénesis específica de estos tumores mediante la combinación de microscopía óptica, inmunohistoquímica, microscopía electrónica y estudios cromosómicos. Así, los marcadores específicos de tejido contribuyen a distinguir los tumores de origen epitelial, miógeno o neurógeno. En sarcomas de partes blandas hay anomalías citogenéticas específicas que pueden tener valor diagnóstico. Entre ellas podemos mencionar las traslocaciones cromosómicas del sarcoma sinovial (X;18), del rhabdomyosarcoma alveolar (2;13) y del liposarcoma mixoide (12;16). La ausencia de aberraciones citogenéticas específicas ayudan también al diagnóstico de algunos leiomiomas, histiocitomas fibrosos malignos y tumores malignos de la vaina de nervios periféricos. El grado histológico es de gran valor pronóstico individual en cuanto al desarrollo de recidivas y al desenlace final. También se ha demostrado que la estimación del contenido nuclear de DNA y la identificación de una expresión génica alterada tienen valor pronóstico. En los sarcomas de alto grado de las extremidades se demostró que la aneuploidía del DNA es un factor pronóstico negativo. También quedó establecido que la expresión del gen de susceptibilidad al retinoblastoma (Rb), un gen inhibidor de tumores, se asocia con una evolución clínica desfavorable en pacientes con sarcomas de grado alto.

La estadificación en los cánceres es fundamental para poder establecer de una manera racional el tratamiento, obtener información pronóstica sobre las posibilidades de recidivas y metástasis y poder establecer comparacio-

**Cuadro 24-11. Clasificación del Comité Conjunto (AJCC)**

Grado histológico	
GX	El grado histológico no puede valorarse
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Mal diferenciado
G4	Indiferenciado
Tumor primario (T)	
TX	No es posible valorar el tumor primario
T0	No hay signos de tumor primario
T1	Tumor igual o menor de 5 cm de dimensión máxima
T2	Tumor mayor de 5 cm de dimensión máxima
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No es posible valorar los ganglios linfáticos
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Con metástasis en los ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
MX	No es posible valorar las metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

nes significativas entre los resultados de las distintas instituciones.

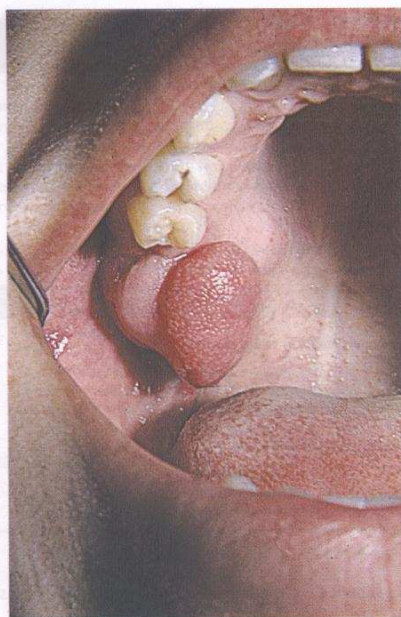
El sistema de estadificación propuesto por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el cáncer (AJCC) se basa en cuatro variables: grado histológico, tamaño del tumor, afectación de los ganglios linfáticos regionales y presencia de metástasis a distancia (cuadro 24-11).

En el cuadro 24-12 se presenta el agrupamiento por estadio y la supervivencia en los sarcomas de partes blandas.

Los sarcomas de partes blandas de cabeza y cuello son raros. Comprenden globalmente alrededor del 5% de todos los sarcomas. Sin embargo, en los niños representan el 40% de todos los sarcomas, con el neuroblastoma y el rhabdomyosarcoma embrionario (orbitario y no orbitario) como los de mayor prevalencia. En los adultos, los de aparición más frecuente en esta área son el histiocitoma fibroso maligno, el leiomiomasarcoma, el angiosarcoma, el liposarcoma, el fibrosarcoma y el sarcoma de Kaposi en pacientes HIV+.

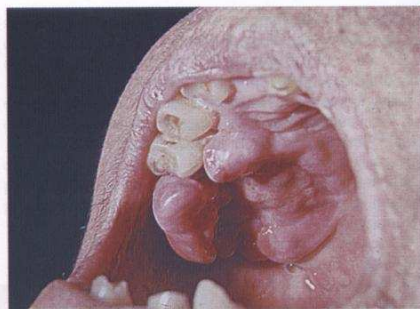
En el área bucal hemos observado fibrosarcomas del paladar y el reborde (fig. 24-35), caracterizados clínicamente por la aparición de una masa tumoral sólida, de aspecto que en algunos de los casos podían confundirse con una hiperplasia simple si no hubiera mediado la situación de crecimiento rápido que los hicieron sospechosos. En otro caso hemos tenido una metástasis oral de fibrosarcoma del muslo que permitió conocer el primario (véase "Tumores metastásicos"). La biopsia es fundamental para arribar al diagnóstico (fig. 24-36). También hemos visto un sarcoma de Kaposi en la lengua en un hombre de 83 años HIV negativo, de ascendencia judía (fig. 24-37). Este sarcoma fue descrito por el dermatólogo húngaro Moritz Kohn Kaposi, en 1872. Lo observó





A

afectando a hombres, mayores de 50 años, generalmente judíos e italianos de la zona mediterránea, con la particularidad de producir lesiones ubicadas en los miembros inferiores, por debajo de las rodillas, consistentes en manchas, placas y nódulos tumorales que variaban desde el rosado al rojo púrpura y pardo. En general, las lesiones iban aumentando su coloración a medida que crecían en tamaño. Podían tener un crecimiento lento o también



B

Fig. 24-35. Sarcoma de partes blandas. A. Fibrosarcoma en el reborde superior. B. Fibrosarcoma.

**Cuadro 24-12. Clasificación y supervivencia de los sarcomas de partes blandas**

Estadios	Clasificación G-TNM	Supervivencia a los 2 años	Supervivencia a los 5 años
IA	G1 T1 N0 M0	90%	80%
IB	G1 T2 N0 M0		
IIA	G2 T1 N0 M0	80%	70%
IIB	G2 T2 N0 M0		
IIIA	G3,4 T1 N0 M0	65%	45%
IIIB	G3,4 T2 N0 M0		
IVA	CG CT N1 M0	25%	10%
IVB	CG CT CN M1		

CG, CT, CN: cualquier G, cualquier T, cualquier N.



A



B



C

Fig. 24-36. A. Radiografía bular. B. Radiografía bular. C. Estructura celular.

estas f...  
raras. E...  
sarcoma...  
les son...  
sarcoma...  
sarcoma...

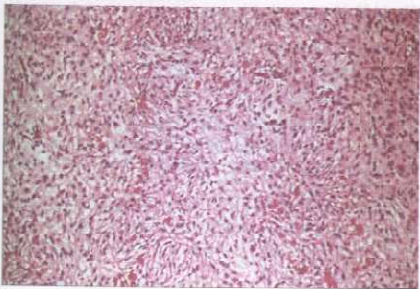




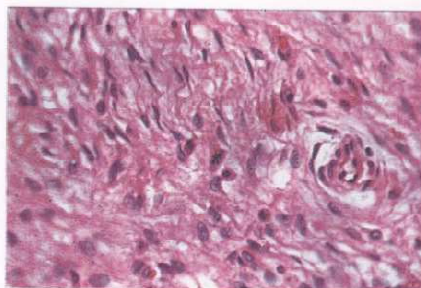
A



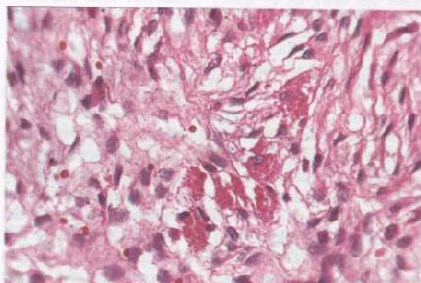
B



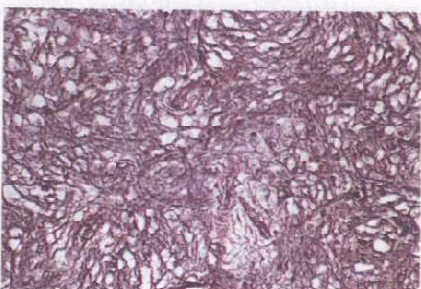
C



D



E



F

**Fig. 24-36. Fibrosarcoma maxilar.** A. Pieza operatoria de la mandíbula con medular ocupada por tejido blando que la ocupa íntegramente. B. Radiografía de la pieza quirúrgica que muestra una amplia lesión osteolítica con algunos bordes escleróticos, que compromete la basal mandibular. C. HE  $\times 100$ . Proliferación mesenquimática fibrocelular, de disposición fasciculada, vascularizada. D. HE  $\times 400$ . A mayor aumento se aprecian células tumorales, algunas en mitosis, otras fusiformes, con moderado grado de anaplasia nuclear. E. HE  $\times 400$ . En áreas asocia células globulosas ocupadas en su citoplasma por material eosinófilo. Corresponden a macrófagos que fagocitan restos celulares entre los cuales están los glóbulos rojos intersticiales. F. Wilder  $\times 200$ . Muestra una rica trama fibrillarreticulínea que rodea a los elementos tumorales. Corresponde a un sarcoma mandibular, fibrocelular, fasciculado, que tipificamos como fibrosarcoma de grado bajo. Se plantea histológicamente el diagnóstico diferencial con un histiocitoma fibroso maligno y un neurofibrosarcoma. No se pudo realizar inmunohistoquímica en este caso.

estas formas de Kaposi las lesiones orales eran muy raras. En 1981, con la aparición del SIDA se describió el sarcoma de Kaposi epidémico, en el que las lesiones orales son muy frecuentes y muchas veces las iniciales del sarcoma. Últimamente se estableció la etiología viral del sarcoma por un virus herpético, el herpesvirus humano 8.

## TUMORES METASTÁSICOS

Uno de los aspectos más preocupantes y marcadores de malignidad de los cánceres es sin lugar a dudas su capacidad metastásica. La propiedad de colonizar a distancia de determinados cánceres caracterizan su grado de

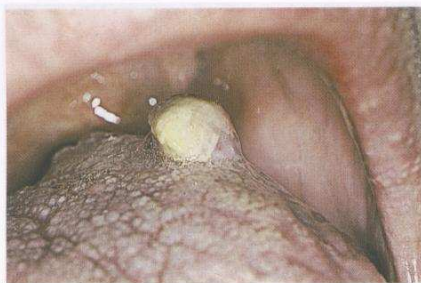


Fig. 24-37. Sarcoma de partes blandas. Sarcoma de Kaposi en paciente de ascendencia judía, 83 años, HIV+.

maligancia. Se ha observado cierta predilección por la producción de metástasis en determinados sectores del organismo. Los cánceres primitivos de la cavidad oral muestran una predisposición a colonizar en el pulmón, el cerebro y el hígado. La cavidad oral puede ser asiento de cánceres secundarios provenientes de primitivos de otros sectores del organismo. Es importante destacar que cuando se conoce la existencia de un cáncer en algún sitio del organismo, con diagnóstico previo a la consulta de una lesión sospechosa en la cavidad oral, el pensar en esta posibilidad es lógico. Pero es importante aclarar que en un 30% de los casos, según algunas estadísticas, la metástasis aparece sin conocerse la existencia del tumor primitivo. O sea que se debe buscar el tumor primitivo a partir del diagnóstico de la metástasis.

Los tumores secundarios en la cavidad oral pueden asentarse en los huesos maxilares o en los tejidos blandos. El 80% lo hace en los huesos maxilares y el 20% en los tejidos blandos. El 80% de las metástasis óseas maxilares se observan en la mandíbula y el 20% en el maxilar superior. La mayoría de los casos se ubican en el sector de molares y premolares, donde el hueso es más medular. En los tejidos blandos, la encía y la lengua son los sitios predilectos.

En cuanto a los tumores primitivos que tienen predilección por la cavidad oral como sitio de colonización,

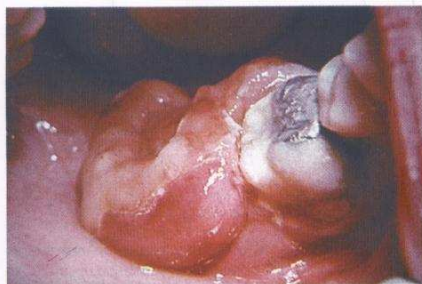
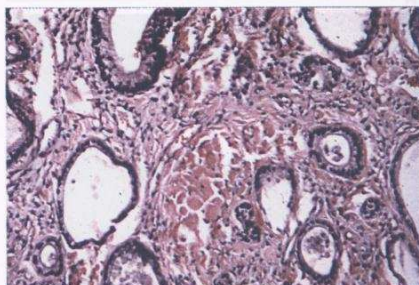


Fig. 24-38. Metástasis. Fibrosarcoma del muslo.



A



B

Fig. 24-39. Metástasis. A. Adenocarcinoma del colon. B. Proliferación epitelial atípica que configura tubos glandulares con actividad mucosecretora luminal y pronunciada desmoplasia peritumoral.

debemos también hacer una división entre hueso y tejido blando. Los osófilos son los de mama y próstata. Hacia los tejidos blandos suelen colonizar el pulmón, el riñón y el aparato digestivo.

Clínicamente los de hueso muestran en general un crecimiento rápido con tumefacción, asimetría, parestesia y posibilidad de ulcerar la mucosa y producir fractura patológica.



Fig. 24-40. Metástasis. Adenocarcinoma del pulmón.

En las  
tumor son  
Para co  
es impres  
como el c  
derse. Cu  
próximos  
libre de t

## BIBLIO

- Ackerman J  
23:670-8  
Albers CA,  
with me  
1981;47:  
Alvarez M  
tions. Su  
American  
Atlanta,  
American J  
5<sup>th</sup> ed; 1:  
Cervin JR,  
Arch Pa  
Chang P, J  
Cancer  
Chen KC,  
Cancer  
Cleveland  
Case 2,  
22-36.  
Crissman J  
of the fl  
Fantasia JE  
Gen Des  
Farber E, \*  
62:1976  
Franceschi  
cancers  
Epidem  
García Ga  
molecul  
matol, 2  
Gillison M  
neck sq  
sexually  
González  
2001;8.



En las metástasis en los tejidos blandos, la úlcera y el tumor son los aspectos destacables.

Para considerar como tumor metastásico a una lesión es imprescindible el estudio histopatológico de ésta, así como el del tumor. Ambas histologías deben corresponderse. Cuando el tumor primitivo y el metastásico están próximos, debe demostrarse la existencia de tejido sano, libre de tumor entre uno y otro (figs. 24-38 a 24-40).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948; 23:670-8.
- Albers CA, Johnson RH, Mansberger AR. The management of patients with metastatic cancer from an unknown primary site. *Am Surg* 1981;47:162.
- Alvarez MG, Besa PC. Molecular basis of cancer and clinical applications. *Surg Clin North Am* 2000;80:443-57.
- American Cancer Society: Cancer facts & figures 2000, p. 1-23. Atlanta, GA; 2001.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5ª ed. 1997.
- Cervin JR, Silverman JF, Loggie BW, et al. Virchow's node revisited. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:727.
- Chang B, Knapper WH. Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer* 1982;49:1106.
- Chen KC, Loeb LA. Genomic instability and tumor progression. *Adv Cancer Res* 1993;60:121-7.
- Cleveland DB, Rinaggio J, Schneider LC. Oral pathology quiz #38. Case 2. Mucoepidermoid carcinoma. *J N J Dent Assoc* 2003; 74(1): 22-36.
- Crisman JD, Glackman J, Whiteley J, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1980;3:2.
- Fantasia JE, Damm DD. Lesion of the buccal mucosa. *Carcinoma*. 1: *Gen Dent* 2003;51(3):288-90.
- Färber E. Cancer development and his natural history. *Cancer* 1988; 62:1976.
- Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Barbone F, La Vecchia C. Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1994;3:299-304.
- García García V, González-Moles MA y Rascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral: revisión bibliográfica. *Av Odontostomatol*. 2003;21(6):287-295.
- Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: is some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol* 1999;11:191-9.
- González Moles M, Ruiz Ávila L. *Précancer y Cáncer Oral*. 1ª ed. 2001;8, p. 125-43.

- Harris NL. The pathology of lymphomas: A practical approach to diagnosis and classification. *Surg Oncol Clin North Am* 1993;2:167.
- Hubbard SM, Longo DL. Treatment-related morbidity in patients with lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1991;3:852.
- Iamaroon A, Khemakeelakul U, Pongsirwet S, Pintong J. Co-expression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral squamous cell carcinoma. 4. *J Oral Pathol Med* 2004;33(1):30-6.
- Iamaroon A, Pongsirwet S, Jitidecharaks S, Pattanaporn K, Prapayastot S, Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer (Phila)* 1973;31:854.
- Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from the oral carcinoma. *Head and Neck* 2000;22:207-14.
- Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott: Williams & Wilkins, 2005, 662-732.
- Myers EN, Suen JC, editors. *Cancer of the Head and Neck*. Philadelphia: Saunders; 1996.
- Neipel F, Albrecht JC, Fleckenstein B. Human herpesvirus 8: the first human rhabdovirus. *J Natl Cancer Inst Monograph* 1998;23:73.
- Otero Rey E, García García A, Barros Anguiera F y col. Microarrays de DNA en el cáncer oral. *Med oral patol oral cir bucal (Ed. Impr)*, agosto-octubre de 2004; 9 (4):288-292.
- Rudolf RW. *Cancer Biology*. 3ª ed. 1995.
- Sand LP, Jalouli J, Larsson FA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93(5):586-92.
- Santana Gary JC. Prevención y diagnóstico del cáncer bucal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
- Scully C, Porter SR, Speight PM. Adenosquamous carcinoma of the mouth: a rare variant of squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:125-8.
- Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. 11. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(1):30-4.
- Toed P, Wong DT. Oncogenes. *Anticancer Res* 1999;19:4729-46.
- Wanachantarak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. 10. *J Oral Pathol Med* 2003;32(4): 195-9.
- Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I. The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. 18. *J Oral Pathol Med* 2002;31(1):11-5.
- Weinberg RA. En busca del anticancerígeno. *Investig y Ciencia* 1988; 146:28-36.
- Zhang ZY, Sdek P, Cao J, Chen WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(1):71-4.

## CONCLUSIONES CLINICAS DEL CÁNCER BUCAL

Los datos clínicos y los resultados patológicos obtenidos en la biopsia de la lesión de la cavidad bucal son los que permiten establecer el diagnóstico de la lesión. El diagnóstico de la lesión de la cavidad bucal se establece a partir de los datos clínicos y los resultados patológicos obtenidos en la biopsia de la lesión de la cavidad bucal. El diagnóstico de la lesión de la cavidad bucal se establece a partir de los datos clínicos y los resultados patológicos obtenidos en la biopsia de la lesión de la cavidad bucal.

Los datos clínicos y los resultados patológicos obtenidos en la biopsia de la lesión de la cavidad bucal son los que permiten establecer el diagnóstico de la lesión. El diagnóstico de la lesión de la cavidad bucal se establece a partir de los datos clínicos y los resultados patológicos obtenidos en la biopsia de la lesión de la cavidad bucal.

## Efectos secundarios de la radioterapia

Jerónimo Pablo Lazos

### INTRODUCCIÓN

La *radioterapia oncológica* es una especialidad médica que utiliza *radiación ionizante* con el objetivo de tratar diferentes tipos de tumores malignos, en el intento de producir el menor daño posible a estructuras normales. La radioterapia (RT) es extensamente usada como parte de los recursos disponibles para la terapéutica del cáncer de cabeza y cuello, sea sola o en combinación con cirugía o quimioterapia.

A pesar de que se conoce con minuciosidad la naturaleza de los efectos de la radiación en los tejidos tanto sanos como enfermos, sus secuelas en la cavidad bucal son una de sus mayores desventajas al momento de evaluar el éxito en lo que respecta a calidad de vida luego del tratamiento. Esta modalidad origina numerosas complicaciones en la cavidad bucal, muchas de ellas severas e irreversibles y aunque para algunas sólo es posible administrar un tratamiento paliativo, otras como la Caries Asociada con RT (CART, corrientemente llamada caries "radiante") son prevenibles.

Por ello es fundamental que todo paciente que será sometido a RT sea oportunamente revisado y controlado por un odontólogo *antes, durante y después* de la RT, permitiendo de este modo evitar o minimizar los problemas secundarios en boca, colaborando con el resto del equipo oncológico (médico clínico, cirujano, el mismo radioterapeuta, etc.) para lograr una atención integral y abarcativa del paciente con cáncer de cabeza y cuello.

### GENERALIDADES

Se emplean dos tipos de RT, la de haz externo o teleterapia y la braquiterapia en la que la fuente de irradiación se coloca en contacto con el tumor. Un plan terapéutico convencional de RT para la gran mayoría de los tumores de cabeza y cuello comprende una dosis total de 5.000 a 7.000 cGy (centigray) sobre la lesión y el área circundante. Además pueden suministrarse 4.000 a 5.000 cGy en el cuello para controlar ganglios involucrados.

Las radiaciones normalmente se aplican con intervalos para maximizar la muerte tumoral y minimizar los daños

a tejidos sanos expuestos. De esta manera, la dosis total se administra en fracciones de 150-250 cGy por día, cinco días a la semana, durante 6-7 semanas hasta alcanzar la cantidad deseada. Ésta se fija basándose en el tipo de neoplasia, y si se prevé cirugía y/o quimioterapia coadyuvante.

La mayor parte de los efectos adversos de la RT son dependientes de la dosis, originándose problemas más severos cuando se alcanzan dosis superiores a 4.500 cGy en campos grandes que incluyan ambos lados de la boca y las glándulas salivales.

Todos los pacientes a los que se administra RT en cabeza y cuello desarrollan efectos secundarios localizados en la boca, que a veces causan graves problemas a nivel general, por lo general relacionados con el estado nutricional del paciente y su bienestar. Asimismo la RT combinada, sea asociada con quimioterapia o con cirugía, *se acompaña de mayor número y efectos adversos bucales más graves*, en especial con relación a lesiones de mucositis.

En general las alteraciones bucales secundarias a RT no son mortales, pero sí altamente invalidantes, y obligan en algunos casos a detenerla hasta que el cuadro mejore.

### COMPLICACIONES BUCALES DE LA RADIOTERAPIA

Los daños debidos a la irradiación pueden ocasionar serios problemas inmediatos y a largo plazo, muchos de ellos graves e irreversibles. Esto ocurre sobre todo por los cambios vasculares, que dejan a los tejidos irradiados seriamente debilitados e hipóxicos, con un metabolismo promedio muy por debajo de lo normal. Disminuye la capacidad de respuesta a cualquier tipo de lesiones, lo que facilita el desarrollo de infecciones y retrasa la cicatrización de las heridas (cuadro 25-1).

Un frecuente efecto perjudicial es la mucositis, producida por la disminución del recambio celular y la inflamación difusa de la mucosa bucal, que se acompaña de hipovascularización de los tejidos blandos y duros, fibrosis muscular y trismus. Los pacientes pueden experimentar disminución o alteración del sentido del gusto (hipogeusia/disgeusia) y



**Cuadro 25-1. Principales efectos adversos bucales asociados con la radioterapia**

- Mucositis
- Xerostomía
- Hipogeusia/disgeusia
- Caries asociada con radioterapia
- Lesiones periodontales
- Infecciones sobreagregadas
- Trismos
- Osteorradionecrosis

sensaciones de sequedad en la boca (xerostomía) por destrucción progresiva de los ácinos de las glándulas salivales, lo que motiva problemas nutricionales y deglutorios serios, acompañados de pérdida del apetito, náuseas y esofagitis. Asimismo, los tejidos alterados son altamente susceptibles a infecciones, en particular candidiasis. Se describen hiperpigmentaciones melánicas y a veces se producen alteraciones de los dientes y el hueso en niños irradiados.

La **CART** es consecuencia de los cambios salivales, que modifican el pH y alteran la flora microbiana y crean un medio propicio para el desarrollo de la lesión de rápido avance.

Una consulta dental previa a la RT es esencial para disminuir la morbilidad, mejorar la supervivencia del paciente y conservar la integridad de sus tejidos. Es ideal que el odontostomatólogo trabaje como parte de un grupo interdisciplinario.

**Hiposaliva y xerostomía**

Son unos de los más frecuentes efectos secundarios a la irradiación de cabeza y cuello debido a los trastornos sufridos en las glándulas salivales, tanto mayores como menores, que producen alteraciones funcionales de carácter permanente. Se ha informado que con dosis de 4,000 cGy liberados directamente sobre tejido glandular se produce daño irreversible, en tanto que glándulas no irradiadas completamente pueden tener cierto grado de recuperación con el tiempo.

La xerostomía se desarrolla como un efecto adverso temprano en el curso de la RT. Al estar disminuido el flujo salival, con cambios en el pH, la composición electrolítica y los niveles de Ig en saliva, el medio bucal se altera de manera sustancial y la saliva se espesa. Estos efectos se intensifican a medida que progresa la RT, y el acto de comer, hablar o tragar se ven seriamente comprometidos. Al mismo tiempo, aumenta la susceptibilidad a contraer infecciones oportunistas.

La xerostomía permite el desarrollo de **CART** ya que produce una acidificación del medio, disminuye la capacidad amortiguadora y anula el arrastre mecánico, lo que incrementa la acumulación de placa bacteriana cariogénica. Así puede darse lugar a la pérdida de piezas dentarias con el riesgo secundario de osteorradionecrosis (ORN). Por el aumento de la viscosidad y la reducción del flujo salival se presenta intolerancia a los aparatos protésicos, los alimentos de consistencia dura y/o muy condimentados, e incluso las maniobras de higiene bucal pueden volverse sumamente dolorosas.

La irradiación causa fibrosis y atrofia difusa de los músculos faríngeos, y dado que el esófago no posee suficiente lubricación propia se desarrolla una marcada disfagia, el acto deglutorio se vuelve molesto o extremadamente doloroso y se compromete gravemente el estado nutricional del individuo. A esto contribuyen en gran medida las frecuentes alteraciones del gusto que acompañan al síntoma.

El tratamiento del cuadro se encamina a proporcionar lubricación y humidificación bucal, disminuir la irritación de los tejidos blandos y evitar lesiones cariosas y periodontales. Es aconsejable indicar el consumo de abundante agua, evitar diuréticos como té y café, lo mismo que el alcohol y el tabaco, ya que secan la mucosa. Se puede intentar obtener salivación adicional con caramelos y chicles no azucarados. Se ha observado una importante preservación de la función salival al utilizar sialogogos **durante y luego** de la RT, en particular *clorhidrato de pilocarpina* en dosis de 5 mg administradas 3 a 5 veces al día; otras drogas utilizadas son la anetoltritiona y el betanecol.

Recientemente la FDA aprobó el uso de *amifostina* simultáneo a RT; ésta funciona como radioprotector epitelial, al acumularse particularmente en las glándulas salivales, y ha mostrado reducir la incidencia y la gravedad de la xerostomía radioinducida sin comprometer la eficacia antitumoral.

**Mucositis**

La **mucositis** secundaria a RT de la mucosa bucal es bien conocida. Se define como la *inflamación y la atrofia progresiva de las mucosas como consecuencia de la disminución de la renovación celular y las alteraciones tróficas por acción de la RT*.

Las primeras alteraciones aparecen hacia fines de la primera semana de tratamiento y consisten en diversos grados de rubicundez generalizada, seguidas de placas blancas ubicadas principalmente sobre la mucosa labial y yugal (fig. 25-1), aunque al avanzar la RT pueden presentarse en cualquier sitio. La mucosa se vuelve edematosa y atrófica, recubriéndose en áreas por una seudo-



Fig. 25-1. Mucositis. Lesión erosiva de bordes irregulares y redondeados, rodeados de eritema localizado.

A

B

Fig. 25-2.  
y la cara v  
ma local;  
lesión. B.  
son de me  
4" semana

membra  
incluso  
hemorré  
tánea a  
son loca  
toda la

El pa  
ción y l  
facilita  
mucos  
retraso  
sólidos  
parente

La h  
ción en  
muestra  
raleza c  
co, al n  
dismin  
apetito  
estos i  
transito





A



B

Fig. 25-2. Mucositis. A. Extensa lesión erosiva ubicada sobre el borde y la cara ventral de lado izquierdo de la lengua, en relación con trauma local; nótese el escaso eritema de base pese al gran tamaño de la lesión. B. Lado opuesto del mismo paciente, en donde las erosiones son de menor tamaño; lesiones observadas en un paciente durante la 4ª semana de radioterapia con una dosis acumulada de 35 Gy.

membrana blanca amarillenta, fácilmente removible incluso por trauma leve, que deja una superficie ulcerada hemorrágica (fig. 25-2). Esta fase normalmente es simultánea a candidiasis bucal. Si bien al principio las lesiones son localizadas, al superar los 3.000 cGy se ve afectada toda la mucosa (fig. 25-3).

El paciente experimenta marcado dolor en la deglución y la fonación, también se dificulta la higiene y se ve facilitada la aparición de infecciones oportunistas. La mucositis puede tomarse tan grave como para requerir retraso o interrupción de la RT e impedir la ingesta de sólidos o líquidos, obligando el uso de alimentación parenteral o por sonda nasogátrica en las fases agudas.

La **hipogeusia/disgeusia** es un efecto de rápida aparición en la RT asociada con la mucositis. El paciente muestra una marcada incapacidad para discernir la naturaleza de lo ingerido, y si coexiste un estado xerostómico, al no poder diluirse en forma adecuada los alimentos, disminuye aún más la agudeza gustativa, y con ello el apetito, lo que afecta de manera negativa la nutrición de estos individuos. Por lo general, éste es un problema transitorio, y la restauración total o parcial del gusto se



Fig. 25-3. Mucositis con fuerte eritema y ulceración en el paladar blanco durante la 5ª semana de radioterapia.

produce luego de unos 4 meses de finalizada la RT. Es importante que el paciente esté al tanto de estos cambios y sea instruido para su correcta alimentación.

Las infecciones secundarias son muy frecuentes, especialmente por *Candida albicans*. Debido al compromiso de la higiene bucal se establece un círculo vicioso con aumento de poblaciones de microorganismos normalmente presentes en la boca. Una posible complicación es la persistencia de úlceras, fruto de sobreinfecciones por gérmenes oportunistas, con significativo dolor asociado, de lenta y tórpida resolución, que a veces se mantienen durante meses (fig. 25-4). Además de las importantes molestias locales se potencia el riesgo de bacteriemias.

Una vez finalizada la RT suele presentarse un intenso y generalizado estado atrófico de carácter permanente en toda la mucosa bucal, con cierto grado de palidez por la hipovascularización (fig. 25-5). En ocasiones se observan lesiones leucoplasiformes y melanosis reaccionales circuncritas (fig. 25-6).

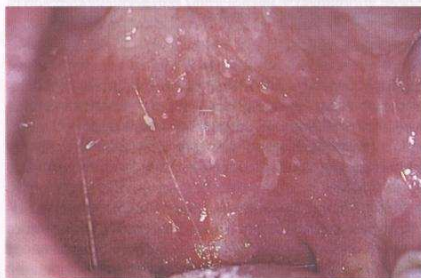
Debido a que actualmente no existe un plan preventivo o terapéutico de probada efectividad el tratamiento es esencialmente paliativo. El manejo habitual de la mucositis bucal consiste en el uso de enjuagues con antiinflamatorios o anestésicos como soluciones de lidocaína al 2%, difenhidramina 12,5 mg/5 cc, benzidamida al 0,15% y corticoides locales y/o generales. Los lavados con solución fisiológica y bicarbonato de sodio son útiles para la higiene mecánica y el desbridamiento. Se recomienda el uso de colutorios antisépticos como la yodopovidona al 10% y la clorhexidina al 0,12%; sin embargo, algunos preparados comerciales contienen concentraciones elevadas de alcohol y deben evitarse.

En cuadros más avanzados con extensas pérdidas de sustancia además de lo citado puede agregarse sucralfato o leche de magnesia que actúa formando una capa protectora sobre las heridas. Asimismo pueden cauterizarse las lesiones erosivas con policresuleno al 36%, que previene las hemorragias y favorece la angiogénesis y la cicatrización. La utilización de láser de baja energía (p. ej., He-Ne) promueve la reducción del dolor y la inflamación, y atenua la severidad de la mucositis. No obstante, a veces se requiere el uso de analgésicos sistémicos. Se están probando nuevos enfoques terapéuticos con agentes como





A



B



C

Fig. 25-4. Úlcera postraumática. A. Úlcera de 3 meses de evolución luego de finalizada la radioterapia ubicada en el piso de la boca, la cara ventral y el pilar anterior. B. Pérdidas de sustancia de irregulares observadas sobre el paladar blando en el mismo paciente de foto anterior. C. Ampliación del sector central de la figura anterior, en la que se destaca una úlcera necrobiótica y escaso componente inflamatorio.

vitaminas A y E, interleucina-11 (IL-11) y varios factores de crecimiento (TGF- $\beta$ 3, GM-CSF Y G-CSF).

En todos los casos es preciso eliminar cualquier irritante, aconsejar beber mucho líquido y evitar comidas ácidas, picantes, calientes, secas o muy duras. Cuando existe pérdida crónica del gusto, se recomiendan suplementos de cinc para mejorar la percepción gustativa.

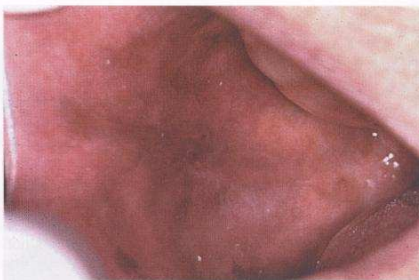


Fig. 25-5. Atrofia y melanosis postraumática. Observese la gran palidez y la atrofia generalizada de la mucosa yugal acompañada de tenues melanosis posinflamatorias.



Fig. 25-6. Atrofia y melanosis postraumática. Marcada atrofia de papilas linguales con manchas melánicas posteriores a mucositis.

### Compromiso de los tejidos dentarios

Es posible una gran variedad de anomalías en el desarrollo dentario cuando la RT se aplica a niños y adolescentes, que comprenden desde hipoplasias radicales, microdoncias, agenesias de la serie permanente, calcificaciones tempranas de las raíces, patrones de erupción anormales y otras.

El compromiso de las piezas maduras constituye la CART. Creemos correcto llamarla así y no "caries radiante", como refieren algunos artículos científicos, ya que ella no es resultado directo de la irradiación, sino que es secundaria a alteraciones cualicuantitativas de las glándulas salivales, cambios en la microflora bucal y disminución de las medidas de higiene.

El patrón clínico de este tipo de caries es distintivo; las superficies dentarias normalmente resistentes son atacadas, como las caras libres e incluso las cúspides, lo que origina lesiones de rápido desarrollo. Simula más un brusco ataque ácido que el lento y progresivo patrón típico de

caries. Por lo tanto, el desarrollo de estas lesiones es rápido y marcado.

### Lesiones

Los tejidos de la lesión por radiación se caracterizan por el haz de fibras, por la pérdida de las piezas que fundiza la inflamación y los ligamentos.

### Infección

Sea directa o indirecta, la infección por radiación es un alto riesgo. La flora normal es reemplazada por predomina. Como resultado, muchos pacientes presentan candidiasis complicada, membranas y ser de los en las cavidades.

Se trata de una infección por hongos, en particular por *Candida albicans*, que puede ser tratada con nistatina o fluconazol; en algunos casos, con ketonazolol.



Fig. 25-7. Candidiasis. Se observa la mucosa blanca y leucoplásica.

caries. Por otro lado, la recesión periodontal deja expuesto rápidamente el cemento radicular y condiciona el proceso de caries cervicales. Ocasionalmente se instala una marcada hipersensibilidad dentaria. La restauración de estas lesiones es difícil y costosa, aparte del riesgo inherente de ORN al requerir una exodoncia por esta causa.

### Lesiones periodontales

Los tejidos periodontales son sometidos a una doble lesión por parte de la irradiación, ya que son atacados por el haz primario y por los reflejos producidos en los dientes, por lo que los efectos son especialmente evidentes en piezas que se encuentren dentro del haz principal. Se profundiza la hipovascularización y disminuye la respuesta inflamatoria, con lo que se desorganizan las fibras del ligamento periodontal.

### Infecciones sobreagregadas

Sea relacionado con la malignidad o como consecuencia directa de los cambios tisulares de la RT, se corre un alto riesgo de infecciones, en su mayoría debidas a la flora normal de la boca que experimenta una alteración, con predominio de gérmenes patógenos gramnegativos.

Como mencionáramos, *Candida albicans* es con mucho el patógeno oportunista más habitual en estos pacientes (se considera a la candidiasis como la *enfermedad de los enfermos*), y a menudo el crecimiento fúngico complica cuadros de mucositis (figs. 25-7 y 25-8). La candidiasis puede manifestarse como lesiones pseudomembranosas, atróficas y como querititis angular. Suele ser de localización múltiple y se presenta primariamente en las comisuras, la cara dorsal de la lengua, el paladar duro, y a veces se propaga también a la mucosa faríngea. Se trata localmente con enjuagues de nistatina o ketonazol; en casos refractarios o muy extendidos se indica ketonazol o fluconazol en comprimidos.

Las bacterias también sobreinfectan lesiones de mucositis y acentúan los síntomas. El diagnóstico se basa en la presencia de lesiones bucales junto con dolor, ade-

nopatías y fiebre, que se confirmará mediante cultivo. Las infecciones odontógenas en pacientes oncológicos presentan síntomas y signos que confunden debido a la incapacidad funcional de desarrollar una franca respuesta inflamatoria. El tratamiento se lleva a cabo con antibióticos de amplio espectro combinados acompañados de antisépticos bucales. En pacientes con mal estado general es aconsejable realizar pruebas de sensibilidad antibiótica.

Las infecciones víricas son menos frecuentes, aunque cuando se manifiestan revisten una gravedad inusual, siendo más común la causada por el virus herpes simple.

### Trismos

Cuando los músculos masticadores y la articulación temporomandibular están dentro del campo radiante, son susceptibles de fibrosis y esclerosis. Se trata de una secuela común y tardía de la RT que aparece entre los 3 y los 6 meses de finalizada ésta. Se caracteriza por una prolongada limitación de la apertura bucal que impide la higiene y dificulta la ingesta de alimentos y la realización de procedimientos odontológicos. Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes que realicen ejercicios de apertura y cierre diariamente previo al cepillado, durante y luego de la RT.

### Osteorradionecrosis

La ORN sigue siendo una de las peores complicaciones de la RT, y su conocimiento es de vital importancia para el odontólogo, quien podrá prevenirla y tratarla. El factor de riesgo primario es la dosis radiante total administrada, al aumentar la prevalencia si ésta supera los 7.000 cGy. Generalmente se desencadena por un suceso traumático, a menudo una extracción dentaria en zonas de hueso irradiado.

Más del 90% de los casos se presentan en mandíbula, dada su situación anatomofisiológica de circulación terminal, escasa y mayor densidad ósea, que la vuelven más susceptible a los efectos de la radiación.



Fig. 25-7. Candidiasis. Eritema intenso y difuso ubicado sobre la gíngiva, la mucosa alveolar y la labial inferior con numerosas pseudomembranas de disposición irregular en la 3ª semana de radioterapia y quimioterapia combinadas.



Fig. 25-8. Candidiasis. Se observa extensa atrofia de papilas filiformes acompañada de edema difuso en todo el dorso lingual, dentro de la 3ª semana de radioquimioterapia.



El diagnóstico de la **ORN** es principalmente clínico. Se presenta como una ulceración o necrosis mucosa con una *herida ósea expuesta*, a manera de secuestro, escasamente delimitado y persistente (más de tres meses), sin tendencia a la cicatrización. Se acompaña con grados variables de dolor, parestesia, halitosis y dificultad para la masticación. A veces se observa profusa supuración, con polifistulas, siendo descritas actinomicosis asociadas con **ORN**.

Desde el punto de vista radiológico existe osteolisis difusa, de bordes irregulares, poco delimitados y con ausencia de cortical defensiva de separación. En consecuencia, siempre debe realizarse diagnóstico diferencial con cáncer metastásico o recurrente.

La susceptibilidad para **ORN** se mantiene *de por vida*, debiendo evitarse procedimientos quirúrgicos en zonas irradiadas siempre que sea posible. En cualquier presentación es de vital importancia indagar posibles traumas, revisar dientes y prótesis, determinar la dosis total recibida por el individuo, así como la medicación.

El tratamiento de la **ORN** una vez instalada es complejo y paliativo. Consiste en resecciones de hueso necrótico con agresivo apoyo antibiótico vía parenteral. La situación suele mejorar con el uso de *oxígeno hiperbárico*, que ha probado ser eficaz para revertir estados hipóxicos óseos.

## TRATAMIENTO GENERAL

El enfoque odontológico debe ser **preventivo** para disminuir o eliminar muchas de estas complicaciones. Las medidas previas son fundamentales para evitar o minimizar las afecciones secundarias ya que una vez comenzada la RT el manejo es básicamente sintomático y de sostén. Son sumamente importantes la educación del paciente, así como el control frecuente y la cooperación con el médico. El éxito en esta etapa es crucial ya que las complicaciones pueden ser lo suficientemente severas como para poner en peligro la efectividad de la RT y aumentar la morbilidad del individuo.

Los objetivos primarios del tratamiento inicial son eliminar los focos sépticos, el trauma local y proveer asesoramiento al paciente. Deberá comprobarse el estado de la dentición, de prótesis y el grado de higiene. Es sumamente útil entregar por escrito la información de las eventuales complicaciones y de sus cuidados, haciendo especial hincapié en la menor función salival, la pérdida del gusto, el problema potencial y las consecuencias de infecciones dentarias y óseas. Asimismo debe aconsejarse el abandono de hábitos nocivos como el consumo de tabaco, alcohol y reducir la ingesta de azúcares cariogénicos, ya que éstos exacerban el malestar bucal.

Cualquier posible fuente de infección ósea debe eliminarse *antes* del inicio de la RT. Las principales indicaciones para extracción dentaria son enfermedad periodontal avanzada, alto índice de caries (o caries muy grandes de restauración difícil) e higiene bucal deficiente. Es conveniente que los procedimientos quirúrgicos se realicen como mínimo **14 a 21 días** antes del comienzo de la irradiación, practicando alveoloplastias para permitir el cierre

primario de tejidos blandos y corrigiendo prominencias óseas y bordes cortantes.

El riesgo de **ORN** acentúa la importancia de las medidas preventivas en pacientes irradiados en cabeza y cuello. Los dientes no vitales salvables deben tratarse endodónticamente y todas las caries restaurarse. De la misma forma es fundamental corregir cualquier irritante de tejidos blandos, como prótesis desadaptadas, obturaciones o dientes ásperos, y practicar una correcta depuración. La integridad de la mucosa es fundamental para proteger al hueso de agresiones externas para evitar así posibles bacteriemias y **ORN**.

La terapia con flúor es imprescindible, siendo aconsejable confeccionar cubetas blandas y flexibles para su aplicación *diaria*. Dado que los preparados acidulados son irritantes para las mucosas es preferible utilizar fluoruros neutros como el sódico o el estañoso, que son efectivos y mejor tolerados.

Habitualmente mientras dura la RT con un control bisemanal es suficiente para monitorear el estado bucal, debiendo reforzarse las medidas de higiene a lo largo de este período.

Las complicaciones bucales originadas por los cambios mucosos y salivales exacerban los problemas nutricionales y producen debilitamiento e inactividad, y a veces exigen el uso de nutrición por vía parenteral. Es de gran ayuda la colaboración de un nutricionista. En general deben preferirse alimentos que sean fáciles de masticar, de consistencia suave o líquida y preferentemente fríos.

Una vez completada la RT el seguimiento puede ser mensual en el primer semestre para luego espaciarse de acuerdo con la existencia de factores de riesgo. Los cambios radioinducidos (en especial los vasculares) se mantienen por largos períodos de tiempo, siendo necesario tener presente que con excepción de intervenciones quirúrgicas son lícitos otros procedimientos odontológicos habituales. Deben agotarse los medios para evitar cirugías, y de ser necesarias es preciso llevarlas a cabo con el mínimo trauma posible. Para esto es imprescindible tener en cuenta factores como dosis radiante total, número y tamaño de los campos radiantes, aplicación de otras TO y la aceptación del paciente de la terapéutica sugerida.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Periodontology. Periodontal considerations in the management of the cancer patient. *J Periodontol*. Agosto de 1997; 68(8):791-801.
- Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation Osteonecrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997; 83(6):657-662.
- Lazos JP. Lesiones Estomatológicas asociadas a Terapia Oncológica. *Rev Asoc Odont Arg (RAOA)* abril/mayo de 2003; 91(2):100-103.
- Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Cáncer Oral. En: Tratamiento Odontológico del paciente bajo tratamiento médico, 5ª edición. Harcourt Brace de España S.A. Cap. 25, pp. 516-545; 1998.
- Monteiro L. Mucositis Oral inducida por Radioterapia e Quimioterapia. *Rev Portuguesa de Estomatologia, Medicina y Cirurgia Maxilofacial* 2002; 43(3):153-164.
- Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr*. 1990;(9):151-7.

- Nicolaou N. Prevention and Management of Radiation toxicity. En: Pazdur R, Cola LR, Hoskins WJ, Wagman LD & editors by Journal ONCOLOGY: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. The Oncology Group; 2003. Chapter 46, pp. 909-939.
- Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: A review. Oral Oncol 1999; 35:453-470.

- Semba SE, Mealey BL, Hallmon WW. The Head and Neck Radiotherapy Patient: Part 1 - Oral Manifestations of Radiation Therapy. Compend Contin Educ Dent febrero de 1994;15(2):250-261.

## Efectos secundarios de la quimioterapia

### INTRODUCCIÓN

Como se ha visto, la quimioterapia es muy tóxica y sus efectos secundarios son muy importantes. Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

### COMPLICACIONES GLOBALES DE LA QUIMIOTERAPIA ONCOLÓGICA

#### Efectos secundarios directos

- Mucositis oral (figs. 26-1 y 26-2)
- 85% de los casos de las plaquetas sanguíneas
- Neutropenia
- Trastornos del sistema digestivo
- Hipertensión arterial
- Trastornos del sistema nervioso
- Trastornos del sistema respiratorio
- Trastornos del sistema circulatorio
- Trastornos del sistema urinario
- Trastornos del sistema reproductivo
- Trastornos del sistema endocrino
- Trastornos del sistema inmunológico
- Trastornos del sistema nervioso central
- Trastornos del sistema nervioso periférico
- Trastornos del sistema nervioso autónomo
- Trastornos del sistema nervioso somático
- Trastornos del sistema nervioso vegetativo
- Trastornos del sistema nervioso sensorial
- Trastornos del sistema nervioso motor
- Trastornos del sistema nervioso integrativo
- Trastornos del sistema nervioso regulador
- Trastornos del sistema nervioso protector
- Trastornos del sistema nervioso comunicativo
- Trastornos del sistema nervioso relacional
- Trastornos del sistema nervioso social
- Trastornos del sistema nervioso cultural
- Trastornos del sistema nervioso global

#### Efectos secundarios indirectos

- Mucositis oral (figs. 26-1 y 26-2)
- Neutropenia (figs. 26-3 y 26-4)
- Hipertensión arterial (figs. 26-5 y 26-6)
- Trastornos del sistema nervioso (figs. 26-7 y 26-8)
- Trastornos del sistema circulatorio (figs. 26-9 y 26-10)
- Trastornos del sistema respiratorio (figs. 26-11 y 26-12)
- Trastornos del sistema digestivo (figs. 26-13 y 26-14)
- Trastornos del sistema urinario (figs. 26-15 y 26-16)
- Trastornos del sistema reproductivo (figs. 26-17 y 26-18)
- Trastornos del sistema endocrino (figs. 26-19 y 26-20)
- Trastornos del sistema inmunológico (figs. 26-21 y 26-22)
- Trastornos del sistema nervioso central (figs. 26-23 y 26-24)
- Trastornos del sistema nervioso periférico (figs. 26-25 y 26-26)
- Trastornos del sistema nervioso autónomo (figs. 26-27 y 26-28)
- Trastornos del sistema nervioso somático (figs. 26-29 y 26-30)
- Trastornos del sistema nervioso vegetativo (figs. 26-31 y 26-32)
- Trastornos del sistema nervioso sensorial (figs. 26-33 y 26-34)
- Trastornos del sistema nervioso motor (figs. 26-35 y 26-36)
- Trastornos del sistema nervioso integrativo (figs. 26-37 y 26-38)
- Trastornos del sistema nervioso regulador (figs. 26-39 y 26-40)
- Trastornos del sistema nervioso protector (figs. 26-41 y 26-42)
- Trastornos del sistema nervioso comunicativo (figs. 26-43 y 26-44)
- Trastornos del sistema nervioso relacional (figs. 26-45 y 26-46)
- Trastornos del sistema nervioso social (figs. 26-47 y 26-48)
- Trastornos del sistema nervioso cultural (figs. 26-49 y 26-50)
- Trastornos del sistema nervioso global (figs. 26-51 y 26-52)

- Mucositis oral (figs. 26-1 y 26-2)
- Neutropenia (figs. 26-3 y 26-4)
- Hipertensión arterial (figs. 26-5 y 26-6)
- Trastornos del sistema nervioso (figs. 26-7 y 26-8)
- Trastornos del sistema circulatorio (figs. 26-9 y 26-10)
- Trastornos del sistema respiratorio (figs. 26-11 y 26-12)
- Trastornos del sistema digestivo (figs. 26-13 y 26-14)
- Trastornos del sistema urinario (figs. 26-15 y 26-16)
- Trastornos del sistema reproductivo (figs. 26-17 y 26-18)
- Trastornos del sistema endocrino (figs. 26-19 y 26-20)
- Trastornos del sistema inmunológico (figs. 26-21 y 26-22)
- Trastornos del sistema nervioso central (figs. 26-23 y 26-24)
- Trastornos del sistema nervioso periférico (figs. 26-25 y 26-26)
- Trastornos del sistema nervioso autónomo (figs. 26-27 y 26-28)
- Trastornos del sistema nervioso somático (figs. 26-29 y 26-30)
- Trastornos del sistema nervioso vegetativo (figs. 26-31 y 26-32)
- Trastornos del sistema nervioso sensorial (figs. 26-33 y 26-34)
- Trastornos del sistema nervioso motor (figs. 26-35 y 26-36)
- Trastornos del sistema nervioso integrativo (figs. 26-37 y 26-38)
- Trastornos del sistema nervioso regulador (figs. 26-39 y 26-40)
- Trastornos del sistema nervioso protector (figs. 26-41 y 26-42)
- Trastornos del sistema nervioso comunicativo (figs. 26-43 y 26-44)
- Trastornos del sistema nervioso relacional (figs. 26-45 y 26-46)
- Trastornos del sistema nervioso social (figs. 26-47 y 26-48)
- Trastornos del sistema nervioso cultural (figs. 26-49 y 26-50)
- Trastornos del sistema nervioso global (figs. 26-51 y 26-52)

La quimioterapia es un tratamiento que se utiliza para tratar el cáncer. Los efectos secundarios de la quimioterapia son los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

#### Efectos secundarios indirectos

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia se refieren a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia, es decir, a todos los efectos que no son el objetivo de la quimioterapia.



## Efectos secundarios de la quimioterapia

### INTRODUCCIÓN

Como se ha dicho, la cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radiación ionizante y de la quimioterapia oncológica. Las posibilidades de complicaciones obedecen a varios factores, entre ellos las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y variada y el trauma habitual de los tejidos orales.

Durante la quimioterapia, los efectos tóxicos repercuten también en la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, pero las manifestaciones orales presentan toxicidades particulares ya que se desarrollan en el contexto mencionado con anterioridad.

El National Cancer Institute en su Med News desarrolla una excelente recopilación de trabajos relacionados con las complicaciones de la quimioterapia y la radioterapia de la cabeza y el cuello.

### COMPLICACIONES ORALES DE LA QUIMIOTERAPIA ONCOLÓGICA

#### Estomatotoxicidad directa

- Mucositis oral (figs. 26-1 y 26-2)
- Disfunción de las glándulas salivales
- Neurotoxicidad
- Disfunción del sentido del gusto
- Hipersensibilidad dental
- Disfunción de la articulación temporomandibular
- Anomalías del desarrollo y el crecimiento dental y esquelético

#### Estomatotoxicidad indirecta

- Mielosupresión
- Neutropenia (fig. 26-3)
- Inmunosupresión
- Anemia (figs. 26-4 y 26-5)
- Plaquetopenia (fig. 26-6)
- Infección:  
Viral (HSV; VZV; CMV; EBV, otros)

Micótica (cándida, aspergillus, otros) (fig. 26-7)

Bacteriana

- Mucositis gastrointestinal
- Náuseas y vómitos

La frecuencia estimada con que se presentan las complicaciones orales varia:

- 10% quimioterapia auxiliar
- 40% quimioterapia primaria
- 80% trasplante de médula (células madre hematopoyéticas)
- 100% radioterapia en zonas de la cabeza y el cuello que involucren la cavidad bucal

Las complicaciones pueden ser agudas o crónicas. Las primeras se desarrollan durante la terapia. Las segundas se observan en ocasiones meses o años después de la terapia.

La quimioterapia suele causar complicaciones agudas que se resuelven una vez terminado el tratamiento. Por el contrario, la radioterapia puede causar complicaciones crónicas con daños que a veces permanecen de por vida en el paciente.

#### Mucositis oral

Pese a que en la práctica puedan usarse los términos mucositis y estomatitis como sinónimos, éstos no se refieren a procesos idénticos.

La mucositis define la reacción inflamatoria que se manifiesta con eritema y ulceraciones, agravada por el trauma local causado por agentes quimioterápicos y radiaciones ionizantes.

La estomatitis se refiere a un proceso inflamatorio mucoso o dentoalveolar de cualquier origen, incluida la mucositis.

Tal como se describe en el capítulo de efectos secundarios de la radioterapia y en el de discrasias sanguíneas, la mucositis es la complicación más común durante la terapia antineoplásica. Actualmente se asocia su aparición con trastornos de la inmunidad general y local y de ciertas citocinas como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 (IL-1).



A



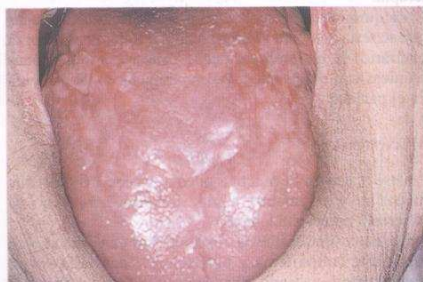
A



B



B



C

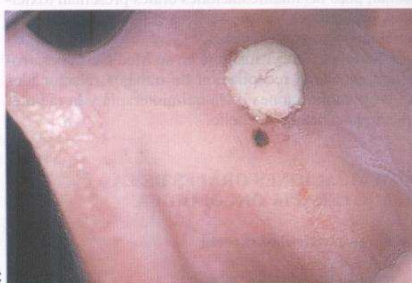


Fig. 26-3. A, B y C. Necrosis por neutropenia (mielosupresión).

Fig. 26-2. Mucositis por quimioterapia. Nótese las ulceraciones y la atrofia.



Fig. 26-4. Anemia y ulceraciones (mielosupresión).





Fig. 26-5. Anemia, hemorragia y ulceraciones (mielosupresión).



Fig. 26-6. Gingivorragias por plaquetopenia.

Ocorre aproximadamente en el 40% de los pacientes y de éstos, el 50% presenta lesiones severas que requieren intervención profesional e incluso la suspensión o variación del protocolo terapéutico.

El recambio normal de las células de la mucosa oral se estima cada 9 o 16 días. Por ello la aparición de la mucositis surge alrededor de dos semanas después de la iniciación de la quimioterapia. Las drogas perjudican directamente la replicación de las células epiteliales basales. Los tejidos queratinizados como el paladar duro y la encía se ven menos afectados que los no queratinizados como la mucosa labial, de los carrillos, la lengua y el piso de la boca, en donde existiría una tasa de renovación más rápida de células epiteliales.

La afección es autolimitante si no está complicada con infección o trauma y cura clínicamente de 2 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia.



Fig. 26-7. Mucositis e infección candidásica.

### Manejo de la mucositis oral

Más allá del dolor, la mucositis grave puede aumentar el riesgo de infecciones sistémicas, hemorragias y dificultad en la alimentación.

Pese a que aún hoy no existe un método preventivo de la mucositis, una vez desarrollada, la atención debe enfocarse en la higiene oral metódica y en paliar los síntomas.

**Enjuagues suaves:** solución de agua y sal (una cucharadita de sal de mesa y medio litro de agua). Puede ser agua a temperatura ambiente o fría de acuerdo con el gusto del paciente. Puede agregarse una cucharadita de bicarbonato de sodio si la saliva no es fluida.

**Higiene dental:** puede usarse un cepillo de cerdas de nailon suave.

Una opción para limpiar y pulir son las soluciones de "sal y bicarbonato" (media cucharadita de sal y dos cucharadas de bicarbonato en un litro de agua).

El uso de agua oxigenada al 3% diluida 1:1 con agua o agua y sal a veces es útil para arrastrar detritos hemorrágicos o costras. No debe usarse más de dos o tres días para no complicar la resolución de las lesiones mucosas.

El dolor puede manejarse localmente con la aplicación focal de anestésicos como lidocaína viscosa al 2% (Xilocaína®), solución de difenhidramina (Benadryl®), leche de magnesia, suspensión de caolín, mezclas de aluminio y/o suspensiones de hidróxido de magnesio, antiácidos (Mylanta®).

En ocasiones estos agentes combinados logran alivio.

Cuando la aplicación tópica de anestésicos y protectores de la mucosa no logra alivio debe recurrirse al analgésico sistémico. Se usan los opiáceos. El uso de catéteres intravenosos y bombas computarizadas autocontroladas para administrar medicamentos permitió controlar eficazmente el dolor agudo y redujo las dosis y los efectos

secundarios de los opiáceos. No se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos pues dañan la mucosa gástrica.

Siguiendo con las recomendaciones del National Cancer Institute (NCI), se considera útil la crioterapia local para prevenir la mucositis oral provocada por el 5-fluoruracilo (5-FU). Debido a que la semidesintegración del 5-FU es corta (de 5 a 20 minutos), se recomienda a los pacientes mover hielo picado en la boca durante 30 minutos comenzando cinco minutos antes de la administración del 5-FU.

Estrategias como el uso de alopurinol, vitamina E, así como la prostaglandina no resultaron convincentes para prevenir la mucositis oral.

La capsaicina y sus análogos como ingredientes activos de los ajíes picantes se han empleado con diferentes resultados.

Éstos producen un dolor ardiente al estimular los nociceptores polimodales, receptores del dolor de la piel y las mucosas.

El contacto de la capsaicina con la mucosa bucal eleva el umbral del dolor en el sitio de aplicación. Sucesivas aplicaciones elevarían proporcionalmente el umbral y disminuirían la sensibilidad dolorosa provocada por la mucositis.

El resultado es prometedor pero sólo se han descrito casos aislados. No se sabe qué efecto podría tener sobre la mucosa gastrointestinal usada en dosis terapéuticas para tratar la mucositis.

El NCI sugiere estudiar en forma más exhaustiva esta opción terapéutica.

### Infecciones

La inmunidad dañada por la mielosupresión, junto al trauma y la alteración de la fisiología normal, convierten a la cavidad oral en un escenario propicio para el desarrollo de infecciones bacterianas, micóticas y víricas que deberán manejarse en forma adecuada para que la complicación no se generalice.

El diagnóstico y el tratamiento de estas infecciones están desarrollados en los capítulos respectivos.

### Hemorragias

Como se describe en el capítulo de discrasias sanguíneas, la trombocitopenia y/o los trastornos de coagulación inducidos por el tratamiento, el sangrado oral puede ser leve (petequias labiales, paladar o piso de la boca) o grave (hemorragia gingival persistente).

Se recomienda limitar el uso de cepillos o hilo dental en pacientes con menos de 40.000 plaquetas, así como supervisión profesional.

La aplicación de agua oxigenada al 3% y salina al 0,9% (de 1:2 a 1:3 por volumen) ayuda a limpiar la herida.

### Neurotoxicidad

Algunas drogas usadas en la quimioterapia antineoplásica como los alcaloides vinca, vincristina y vinblastina pueden causar neurotoxicidad directa.

En ocasiones se observa dolor mandibular con latidos. Dado que este síntoma es similar al de una pulpitis debe

obtenerse un correcto diagnóstico clínico radiográfico. Estos síntomas se resuelven una semana después de concluida la quimioterapia.

Otras veces se presenta hipersensibilidad dentaria, semanas o meses después de terminado el tratamiento. No se conoce el mecanismo de este trastorno. Contrariamente a la neurotoxicidad directa que se resuelve en poco tiempo, la hipersensibilidad dental puede persistir por meses. Están indicadas las pastas desensibilizantes y la aplicación tópica de fluoruros.

El dolor de la articulación temporomandibular puede deberse al estrés, al bruxismo y otros hábitos disfuncionales. Véase capítulo de la articulación temporomandibular.

### Alteración del sentido del gusto

En pacientes que reciben quimioterapia suele aparecer disgeusia.

Esto podría deberse a varios factores, entre otros neurotoxicidad directa de las células gustativas, xerostomía, infección y condicionamiento psicológico.

Los pacientes pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad bucal. Estos síntomas de disgeusia pueden seguir presentes en las primeras semanas después de terminada la terapia.

Puede haber un umbral bajo para el sabor amargo (urea) o un umbral alto para el sabor dulce. El sulfato de cinc en dosis de 220 mg dos veces por día a 45 mg tres veces por día ha sido útil en algunos casos.

No se sabe exactamente el mecanismo de acción de esta terapéutica.

### Anomalías de desarrollo y crecimiento dental y esquelético

Los pacientes que sobreviven a largo plazo y que recibieron altas dosis de quimioterapia y/o radiación para tratar neoplasias infantiles pueden sufrir estas complicaciones.

En los menores de 12 años puede haber alteración del tamaño, la forma y la erupción de las piezas dentarias. Se ven coronas pequeñas, raíces cortas y cónicas, microdontia y, a veces, agenesia. A veces se encuentran también procesos alveolares reducidos que disminuyen la dimensión vertical. El compromiso de los centros de crecimiento condiciona la maduración del complejo maxilo-facial. No siempre es evidente clínicamente pues por lo general es simétrico. La cefalometría aclara el diagnóstico.

### BIBLIOGRAFÍA

- Casciato D, Lowitz B. Cuidados paliativos en Oncología Clínica 2001, 4ª ed. Cap. 5:96-122.
- Dahllof G Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. Acta Odontologica Scandinavica 1998 56 (6): 378-382.
- Lucas VS, Roberts GJ, Beighton D: Oral health of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1998 22(8):801-808.
- National Cancer Institute. University of Bonn. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia de la cabeza y el cuello.

Cancer  
profesi  
Monteiro  
Quimic  
Cirurgia  
Peterson D  
Oncol  
Plevová P  
rapy-ia  
Schubert M  
teraphy



ones orales  
el cuello.

Therapeutics for Dentistry, 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1998. pp. 644-655.

10. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff EF, Nalsynsky L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2000;66(3):253-62.

11. Vivano A, Fan D, Brucia E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 1996; 67: 115-9.

## Manifestaciones bucales en pacientes con discrasias sanguíneas

Juan Venturino, Sebastián Puia y Eduardo Rey

### INTRODUCCIÓN

Los odontólogos somos, dentro del equipo de salud, profesionales que tenemos posibilidades de ver a gran cantidad de pacientes, muchas veces a lo largo de su vida. Por este motivo podremos atender a personas con trastornos sistémicos diagnosticados o no, como puede ser el caso de las discrasias sanguíneas. En la siguiente revisión se mencionarán los principales signos y síntomas bucales de estas patologías y las consideraciones básicas para el manejo local de los cuadros clínicos espontáneos o postratamiento.

### SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

El sistema de la coagulación es aquel que mantiene la integridad vascular al limitar la hemorragia y remodelar el vaso dañado una vez que los mecanismos de reparación tisular hayan cesado. Se le reconoce un papel homeostático central: no sólo se limita a mantener el flujo sanguíneo sino que interviene en fenómenos como la inflamación, la metástasis, la aterogénesis y la regulación de la presión arterial. Este sistema está formado por dos subsistemas: el de la hemostasia y el de la fibrinólisis, los cuales funcionan en forma armónica y dependen a su vez de la pared vascular, el endotelio, el flujo sanguíneo intravascular, las células hemáticas circulantes, los factores de la fase fluida de la hemostasia, los factores fibrinolíticos y los reguladores del sistema. Normalmente el sistema está en reposo pero se activa con rapidez ante una agresión vascular mediante respuestas altamente específicas.

Entonces, podríamos definir la *hemostasia* como la parte del sistema de la coagulación que se encarga de sellar cualquier defecto en la vasculatura que permita la pérdida hemática y la *fibrinólisis* como parte del sistema de la coagulación encargada del remodelamiento del vaso dañado una vez que los mecanismos reparadores hayan cesado y sea posible la recanalización vascular.

En condiciones normales el endotelio, lejos de ser una barrera pasiva entre la sangre y el subendotelio, regula el flujo sanguíneo. El endotelio intacto no expresa sustancias prohemostáticas capaces de iniciar la hemostasia, por

el contrario, es antihemostático al expresar agentes anticoagulantes y fibrinolíticos y producir además vasodilatadores que inhiben a las plaquetas y evitan la adhesión plaquetaria al endotelio como las prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y el factor de relajación endotelial. Además expresa sustancias semejantes a la heparina que mediante la antitrombina III o mediante cofactor II de la heparina aceleran la inhibición de factores hemostáticos activados como la trombomodulina, la cual se une a la trombina para convertirla de una enzima prohemostática en otra antihemostática. Al generarse trombina intravascular el exceso se une a la trombomodulina (Tm). El complejo trombina-Tm activa a la proteína C, la que detiene la generación de más trombina al inhibir los factores Va y VIIIa. El endotelio también genera inhibidor de la vía extrínseca, activador tisular del plasminógeno e inhibidor del plasminógeno tipo 1 (moduladores de la fibrinólisis).

Ante una lesión vascular se activa la hemostasia para detener la salida de sangre. Para una hemostasia adecuada se requieren tres mecanismos: lo primero que ocurre es la *contracción vascular*, inmediatamente se forma un *tapón plaquetario* que se debe estabilizar con una *red de fibrina*. Es por esto que para analizar la hemostasia la dividimos en dos fases: la *hemostasia primaria* y la *hemostasia secundaria*.

La *hemostasia primaria* es el cierre inmediato de la lesión por contracción vascular y adhesión más agregación plaquetaria sin requerir fibrina. Esta fase es sólo temporal, ya que la hemorragia puede reactivarse si el coágulo plaquetario friable no se refuerza con una red de fibrina.

La *hemostasia secundaria* se refiere a la formación de fibrina, cuya función es estabilizar el tapón hemostático plaquetario. Esta fase es permanente, pero si la red de fibrina es destruida en forma prematuramente por los mecanismos fibrinolíticos, la hemorragia reaparecerá.

### Plaquetas y hemostasia

*Papel de la pared vascular:* la vasoconstricción es una medida importante en el control inmediato de la hemorragia, se debe a que las arterias y venas tienen una capa de músculo liso que se contrae al dañarse. Debido a que



esta capa es mayor en las arterias que en las venas, la vasoconstricción arterial es mayor que la venosa.

La vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo a la zona dañada y facilita las subsiguientes fases hemostáticas. Se desconocen los mecanismos de vasoconstricción, pero se especula que sustancias como la serotonina plaquetaria se liberan en el sitio dañado y mantienen la vasoconstricción. Por otra parte, las plaquetas generan tromboxano A<sub>2</sub>, el más potente vasoconstrictor conocido. El endotelio a su vez también produce constrictores vasculares como la endotelina.

**Papel del endotelio:** es fundamental en todas las fases hemostáticas ya que regula el tono vascular; activa las plaquetas, controla la fase fluida o secundaria y la fibrinólisis. Una vez activado produce factores prohemostáticos como el factor von Willebrand (Fv vW), inhibidor del activador tisular del plasminógeno, el factor V y expresa factor tisular (que estimula la agregación y adhesión plaquetaria) y ligandos para los Fc IX, IXa y X.

Ante una lesión vascular, el endotelio suprime sus ligandos y factores antihemostáticos y expresa los factores prohemostáticos.

**Papel de las células circulares:** los eritrocitos influyen sobre la hemostasia primaria por la producción de ADP, un agonista plaquetario y por otra parte, mejorando la adhesión plaquetaria al subendotelio expuesto al cambiar la hemorreología. (el hematocrito empuja las plaquetas hacia la periferia).

**Papel de las plaquetas:** las plaquetas son restos citoplasmáticos de los megacariocitos de la médula ósea. Circulan en la sangre durante 10 días y sus valores normales oscilan entre los 150 y los 400 × 10<sup>9</sup>. Éstas circulan sin adherirse entre ellas ni al endotelio, su cubierta exterior posee glucoproteínas, receptores de proteínas adhesivas y agonistas responsables de la adhesión y la agregación plaquetaria. En su interior se encuentran 2 principales gránulos citoplasmáticos, los α y los cuerpos densos. Los cuerpos densos contienen ATP, ADP, calcio y serotonina. Los gránulos α contienen β-tromboglobulina, factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, Fc von Willebrand, Fc V, fibrinógeno y trombospondina. Las sustancias de los gránulos son esenciales en la fisiología plaquetaria, incluidas la hemostasia y la reparación tisular.

**Formación del tapón plaquetario:** con fines didácticos dividiremos este fenómeno en tres etapas.

Después del daño vascular, las plaquetas se agrupan en la lesión y se adhieren al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. Este acontecimiento inicial se denomina **adhesión plaquetaria**.

El componente más importante en la adhesión es el colágeno, el que se une a la plaqueta a través de la GPIIb/IX y del Fc vW. El Fc vW se adhiere al colágeno y cambia su conformación para permitir que la GPIIb/IXa se le una, dejando fija la plaqueta al colágeno expuesto.

Al adherirse las plaquetas cambian su forma hasta volverse esféricas con pseudópodos. Simultáneamente ocurre el segundo paso, la **secreción plaquetaria** de sustancias activas de los gránulos. Estas sustancias aceleran la formación del coágulo (agonista) y la reparación tisular. El ADP (contenido en los gránulos densos) adhiere unas

plaquetas con otras y hace crecer el coágulo; constituye el tercer paso o adhesión plaquetaria. En este punto el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas estrechamente y con muy poca fibrina a su alrededor. En este momento las plaquetas ofrecen el ambiente ideal para acelerar la generación de fibrina, ya que exponen en su superficie fosfolípidos de carga negativa, expresan ligandos para los factores Va, VIIa, IX, IXa y Xa y liberan de su membrana diminutas vesículas que expresan ligandos de alta afinidad para el factor Va y el VIIa.

### Fase fluida de la hemostasia

Si bien la vasoconstricción y la formación del tapón plaquetario son importantes, la hemostasia requiere la formación de fibrina insoluble para solidificar el coágulo.

La fase fluida es una compleja serie de reacciones bioquímicas de los factores hemostáticos. Los factores circulan como zimógenos, excepto los factores I, II, III y IV; los demás se describieron en pacientes con deficiencia del factor correspondiente. Los factores son glucoproteínas que en su mayoría se sintetizan en el hígado, y que se agrupan de acuerdo con su función: los factores XII, XI, X, IX, VII, II y la precalicreína son zimógenos de proteasas de serina que se convertirán en enzimas. Los factores V, VIII, el FT (tisular) y el CAMP son cofactores y deben activarse para funcionar. Los factores II, VII, IX y X dependen de la vitamina K para su síntesis hepática.

La meta final de la fase fluida de la coagulación es la conversión de una proteína plasmática soluble (el fibrinógeno) en otra insoluble (la fibrina); esta conversión es catalizada por la trombina, presente en el plasma como zimógeno, la protrombina o FII.

In vitro y con fines académicos, la formación de trombina se realiza mediante una secuencia de reacciones o cascadas hemostáticas, divididas en la **vía extrínseca** y la **vía intrínseca**.

La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de circulación (extrínseco) es la tromboplastina tisular o FT.

La vía intrínseca se denomina así porque todas sus proteínas se encuentran en la sangre. Esta vía se inicia al contacto del factor XII con superficies extrañas a la pared vascular.

La diferencia entre ambas vías es el modo de activar el Fc. X, ya que ambas utilizan una vía común después de la activación de éste.

Debemos tener presente que la distinción entre las dos vías es arbitraria y cada vez existe más información de mecanismos de retroalimentación e interacción entre ambas.

**Activación de los factores X y XI por la vía extrínseca:** in vivo, la fase fluida se inicia por la vía extrínseca. El Fc. II o tromboplastina tisular se encuentra en células no vasculares y se pone en contacto con la sangre luego de una lesión vascular. El SE une inmediatamente al Fc VII para convertirlo en Fc VIIa y el complejo FT-Fc VIIa activa los Fc X y IX que generarán trombina a partir del Fc II.

**Activación de los factores XI, X y IX por la vía intrínseca:** esta vía se inicia in vitro al contacto de la sangre con

células d  
ñas a la v  
serie de i  
que termi  
factores s  
XI gener  
pidos y F

### Fibrinól

Aunqu  
tasia son  
lan la for  
sis o disc  
homeosta  
de fibrin  
vaso sang  
gulo se t  
también

En gra  
plasmáti  
el plasma  
no. El p  
líquidos  
dores de  
hidroliza  
(fibrinól  
mina se  
nógeno-  
agregaci  
sobre el  
secunda

Norm  
reposito.  
la fibrin  
ro depen  
endotelio  
depurac  
activaci  
máticas.

Hasta  
el funcio  
debe qu  
a fines  
estos co  
que ocu  
lándose

### CLASIFICACIÓN DE LA HEMOSTASIA

#### Tromb

Las  
médula  
9-10 dí  
tambié  
ta el re  
la integ  
ción de

células diferentes a las hemáticas o con superficies extrañas a la vasculatura. La fase de contacto es una compleja serie de interacciones entre cuatro proteínas plasmáticas que termina en la conversión del Fc XI en el Fc XIa. Estos factores son el XI, XII, la precalicreína y el CAPM. El Fc XI genera Fc IXa el cual, en presencia de calcio, fosfolípidos y Fc VIIIa, convierte el Fc X en Xa.

### Fibrinólisis

Aunque aparentemente opuestos, fibrinólisis y hemostasia son procesos estrechamente relacionados que regulan la formación y la destrucción de fibrina. La fibrinólisis o disolución de los coágulos es uno de los mecanismos homeostáticos más importantes para prevenir el depósito de fibrina en la vasculatura e impedir la obstrucción del vaso sanguíneo. Sin embargo, la lisis prematura del coágulo se traduce clínicamente en hemorragia, por lo que también es importante en la hemostasia misma.

En gran medida, la fibrinólisis depende de una enzima plasmática muy potente, la plasmina, que se encuentra en el plasma como su precursor enzimático, el plasminógeno. El plasminógeno se encuentra en el plasma y otros líquidos y se convierte en plasmina mediante los activadores del plasminógeno. La plasmina es una proteasa que hidroliza el fibrinógeno (fibrinogenólisis), la fibrina (fibrinólisis) y los factores V y VIII. Por efecto de la plasmina se generan los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y la fibrina (PDF). Los de PDF inhiben la agregación plaquetaria y el efecto lítico de la trombina sobre el fibrinógeno, y contribuyen así a la hemorragia secundaria a la fibrinólisis.

Normalmente el sistema fibrinolítico se encuentra en reposo. La manera en que se activa y regula para disolver la fibrina sin causar lisis prematura del coágulo verdadero depende de la producción y liberación de las células endoteliales de los activadores del plasminógeno, de la depuración hepática de estos activadores, inhibición de la activación y el efecto de la plasmina, otras proteínas plasmáticas, etc.

Hasta aquí se ha revisado de manera muy simplificada el funcionamiento del sistema de coagulación. Lo que sí debe quedar bien claro es que esta división obedece sólo a fines didácticos, ya que de ninguna manera existen estos compartimentos como tales, sino que son procesos que ocurren simultáneamente, interrelacionándose, regulándose y retroalimentándose entre sí.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEMORRAGÍPARAS (cuadro 27-1)

### Trombocitopenias

Las plaquetas derivan de los megacariocitos de la médula ósea, normalmente sobreviven en la circulación 9-10 días y cuando aumenta su utilización o destrucción, también lo hace la producción, es decir que se incrementa el recambio plaquetario. Su función es la de mantener la integridad del sistema de hemostasia al evitar la aparición de hemorragias o trombosis.

*Trombocitopenia* es el término que se refiere a la disminución de las plaquetas por debajo de su valor normal en la sangre periférica (150.000 a 400.000/mm<sup>3</sup>); representa la causa del sangrado anormal que aparece con mayor frecuencia. Ocurre generalmente por producción insuficiente, aumento de su destrucción o por distribución y almacenamiento inadecuado.

Estas trombocitopenias se pueden dar asociadas en pacientes con SIDA, o en aquellos con ingesta de algu-

### Cuadro 27-1. Clasificación de las enfermedades hemorrágicas

#### Hemostasia primaria

Vasculares - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (fig. 27-1)  
Púrpura simple  
Púrpura de Henoch-Schoenlein  
Púrpura senil

Trombocitopénicas - Púrpura trombocitopénica amegacariocítica  
Púrpura trombocitopénica autoinmune  
Púrpura trombocitopénica postransfusional  
Púrpura trombocitopénica por hipersplenismo  
Púrpura trombocitopénica posmieloesupresión

Trombocitopáticas - Enfermedad de Bernard Soulier  
Tromboclastemia de Glanzmann  
Síndrome de plaquetas grises  
Deficiencia de cuerpos densos

#### Hemostasia secundaria (coagulopatías)

Hereditarias - Hemofilias A y B  
Deficiencia de fibrinógeno  
Deficiencia de protrombina  
Deficiencia de los factores XI, VII y V (fig. 27-2)  
Deficiencia de CAPM y calicreína

Adquiridas - Cirrosis hepática  
Fibrinogenólisis anormal primaria  
Hemofilias y enfermedad de von Willebrand adquiridas  
Coagulación intravascular diseminada



Fig. 27-1. Telangiectasias cutáneas en región peribucal y geniana en paciente de 56 años con enfermedad de Rendu-Osler-Weber.



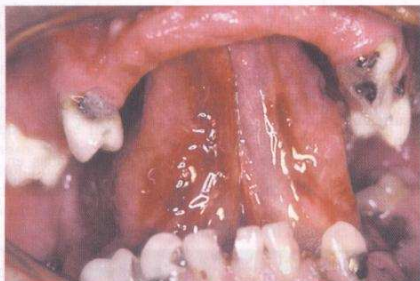


Fig. 27-2. Hematoma de la lengua y piso de la boca provocado por microtraumatismos de su mal estado dentario en un paciente con déficit de factores V y VII.

nos antibacterianos (cloranfenicol, estreptomicina, anfotericina, rifampicina), tranquilizantes (clorpromacina, meprobamato, lorazepam), anticonvulsivos (defenilhidantoína, primidona, mefentoina), diuréticos (tiacidas, acetazolamida) y otros fármacos como los antineoplásicos, etc. Se la puede observar también en el 5% de los pacientes heparinizados, en pacientes con embarazos normales (0,5 a 4%).

Las alteraciones plaquetarias pueden ser cuantitativas (trombocitopenia) o cualitativas (síndrome de Bernard-Soulier, tromboclastemia de Glanzmann, antiagregación por ácido acetilsalicílico o AINES.) Estos casos pueden cursar con epítasis, gingivorragias y menorragias.

En función del número de plaquetas presente se podrá realizar (entre 100.000 y 80.000/mm<sup>3</sup>) tratamientos siguiendo las recomendaciones hemostáticas mencionadas con posterioridad. Con menos de 30.000/mm<sup>3</sup>, hay riesgo de hemorragia espontánea o con mínimos traumatismos (figs. 27-3 a 27-5).

### Hemofilia A y B

La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por la deficiencia cuantitativa o cualitativa del fac-

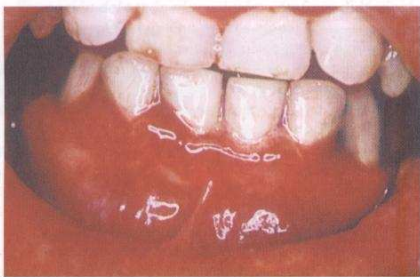


Fig. 27-3. Paciente de 19 años con púrpura trombocitopénica idiopática que presenta lesiones virósicas gingivales. Nótese la presencia de erosiones (lechos vesiculares) en la encía marginal y la decapitación papilar, ambos signos combinados con una intensa hemorragia.



Fig. 27-4. Imagen del mismo paciente de la figura 27-3 a los 10 días de la primera consulta. Nótese cómo al desaparecer la fase aguda los tejidos recuperan la topografía normal. Al tratamiento convencional se le agregó colutorios con agentes antifibrinolíticos.

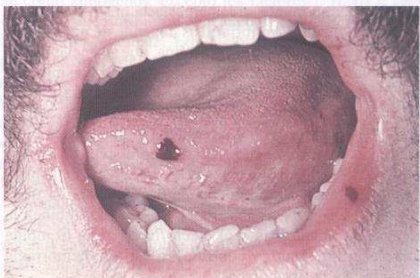


Fig. 27-5. Petequias en borde de lengua y semimucosa de labio inferior en un paciente con trombocitopenia. Estos hallazgos, al igual que la localización palatina, son extremadamente frecuentes en personas con este compromiso sistémico.

tor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B) de la coagulación, esto debido a un defecto de los genes que localizan a lo largo del cromosoma X, porque se trata de un trastorno recesivo ligado al sexo. En la hemofilia, los hombres son los más afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad; sin embargo, existen algunos casos raros de mujeres hemofílicas.

El diagnóstico de certeza entre la A y la B es necesario, ya que los tratamientos difieren; asimismo establece la gravedad de la enfermedad, situación que interviene en el tratamiento, evolución y pronóstico del paciente.

#### Clasificación:

Se ha clasificado de acuerdo con la cuantificación del factor afectado en tres grupos:

- Hemofilia severa, donde el factor afectado tiene menos del 1% (menos de 1 UI/dL) de actividad en relación al valor que oscila entre 80 a 150%.
- Hemofilia moderada, tiene 1-4% de actividad del factor afectado (1-4 UI/dL).
- Hemofilia leve, el factor afectado se encuentra por arriba del 5% de su actividad (mayor de 5 UI/dL).

Las ma  
la patol  
complica  
Estas ma



Fig. 27-6. Infiltración años con h

Las manifestaciones clínicas aumentan con la gravedad de la patología, que es la enfermedad hemorrágica que mayores complicaciones presenta para el pronóstico y el tratamiento. Estas manifestaciones consisten en hemartrosis, hematomas

musculares, hematuria, hemorragias de sistema digestivo y nervioso central, hemorragias bucales o hemorragias posoperatorias (en pacientes leves no diagnosticados o desconocimiento médico de la enfermedad) (figs. 27-6 a 27-11).



Fig. 27-6. Hematoma submucoso en zona molar inferior, posterior a la infiltración anestésica sobre el reborde alveolar en un paciente de 15 años con hemofilia A moderada.



Fig. 27-7. Coágulo alveolar 72 horas posexodoncia de un canino superior en un paciente con hemofilia A leve. Nótese el crecimiento exofítico exagerado de éste, que en su interior presenta focos incorrectamente coagulados y no coagulados.



A



B

Fig. 27-8. A y B. Paciente de 9 meses con hemofilia A grave con primoinfección herpética. Obsérvese que las lesiones elementales de este cuadro clínico (vesículas) presentan contenido hemático, lo que las diferencia de un paciente sano.





Fig. 27-9. Lesión endoperiodontal aguda en un paciente de 59 años con hemofilia A moderada. La distensión de los tejidos provocó un gran hematoma abscedado en la región mentoniana y el drenaje por vía transperiodontal muestra la presencia del contenido purulento extremadamente hemático.



Fig. 27-10. Imagen clínica de un pseudotumor hemofílico posexodoncia en un paciente de 14 años con diagnóstico de hemofilia A moderada. Nótese la forma en que la masa osteolítica (coágulo mal formado) genera un crecimiento externo al reborde alveolar y el desplazamiento agudo de las piezas dentarias vecinas.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria causada por la deficiencia cromosómica cuantitativa del factor VIII.

### Enfermedad de von Willebrand (vW)

La enfermedad de vW representa un grupo heterogéneo de diversas alteraciones hemorrágicas de origen genético, con heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, análisis de laboratorio y mecanismos patogénicos (fig. 27-12).

Implica una alteración en la estructura, función o concentración del factor vW e incluye diversos defectos en la síntesis, liberación o función normal del factor vW plasmático y plaquetario.

Es la alteración hemorragia hereditaria más frecuente, se puede encontrar defectos asintomático en la función del Fv W en el 1-2% de la población normal.

La hemostasia normal requiere de Fv W por dos razones: es necesario para la adhesión plaquetaria normal a las superficies del vaso dañado y para la agregación plaquetaria (el Fv W actúa como un puente de unión entre



Fig. 27-11. Hematoma cutáneo-mucoso de gran magnitud posterior al edema por un tratamiento con formocresol en una pieza dentaria temporaria en un niño con hemofilia A leve.



Fig. 27-12. Gingivorragia espontánea de 4 días de evolución en zona molar de un paciente con enfermedad de von Willebrand tipo III; su historia clínica registraba varios episodios de anemia por este motivo. La manifestación es proporcional a los irritantes locales (placa bacteriana) y su eliminación alivia notoriamente los síntomas.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

púrpura  
tánea.

Tipo

Tipo

Tipo

Tipo

Tipo

suelen

Presenta

mas.

El tra

(DDAV

cuya ac

vW de l

ración y

Previo a

realizad

lament

forma p

sa o en

comenz

adminis

trabajar

tiva a la

se sugie

transfus

tor VIII

### Defecto congénito

Son u

que se

intensid

del facto

témico a

o plasm

### Pacient

Hay

requiere

tes y an

dores co

produce

diente, s

ria de

embolia

protésic

apoplej

valvulop

cados e

cardio.

acenoqu

dosis y

Por l

orales e

(TP). Es

res II, V

se ha vi

de uso

púrpura húmeda y seca (mucocutánea) en forma espon-  
tánea.

Tipo 2A.

Tipo 2B.

Tipo 2M.

Tipo 2N.

**Tipo III:** ausencia del factor vW. Son las más graves, suelen simular por sus síntomas a las hemofilias. Presentan equimosis, petequias, hemartrosis y hematomas.

El tratamiento farmacológico se da con desmopresina (DDAVP), análogo sintético de la hormona antidiurética, cuya acción consiste en liberar el factor VIII-C y el Fc. vW de los sitios donde se almacena, permitiendo su liberación y aumentando así su concentración plasmática. Previo a su administración, al paciente se le debe haber realizado la prueba terapéutica a esta droga, ya que lamentablemente no todos los pacientes responden en forma positiva. Puede administrarse en forma intravenosa o en spray intranasal. En el primer caso se debe comenzar la sesión 30 minutos después de finalizada su administración, en cambio para el segundo caso se debe trabajar pasada a hora. En situaciones de respuesta negativa a la desmopresina o en casos de vW tipo IB o tipo III se sugiere, siempre con consentimiento médico, terapia transfusional con crioprecipitados, concentrados de factor VIII o concentrados de factor Vw.

#### Defectos del fibrinógeno, del factor X o deficiencia congénita del factor XI

Son un grupo de coagulopatías hereditarias muy raras, que se manifiestan clínicamente con hemorragias de intensidad variable de acuerdo con el nivel plasmático del factor que se encuentre afectado. Su tratamiento sistémico consiste en la administración de crioprecipitados o plasma fresco congelado (fig. 27-2).

#### Pacientes con terapia anticoagulante crónica

Hay un número de pacientes cada vez mayor que requieren la indicación clínica para utilizar anticoagulantes y antitrombóticos; los anticoagulantes orales, inhibidores competitivos de la vitamina K y que deprimen la producción de los factores de la coagulación K-dependiente, son eficaces en la prevención primaria y secundaria de tromboembolias venosas, en la prevención de embolias sistémicas en pacientes con válvulas cardíacas protésicas o fibrilación auricular, en la prevención de apoplejía, infección recurrente o muerte en sujetos con valvulopatía cardíaca, en arritmias cardíacas y están indicados en algunos enfermos después de infarto del miocardio. En nuestro país el fármaco más utilizado es el acenocumarol, administrado por vía oral, en variadas dosis y una vez al día.

Por lo común, los tratamientos con anticoagulantes orales eran vigilados mediante el tiempo de protrombina (TP). Esta prueba es sensible a la reducción de los factores II, VII y X. La interpretación de los resultados del TP se ha visto complicada debido a que las tromboplastinas de uso actual se preparan mediante diferentes métodos;

por lo tanto, varía su sensibilidad a la reducción de factores de la coagulación que dependen de vitamina K. Como consecuencia, con frecuencia el mismo resultado de PT reflejaba diferentes grados de efecto anticoagulante cuando se utilizan distintas tromboplastinas. Los esfuerzos para solucionar el problema de la variabilidad de la sensibilidad de la tromboplastina culminaron con la adopción por la OMS de la Relación Internacional Normalizada (RIN) que a partir de ese momento se transforma en la medida universal para controlar los niveles de anticoagulación.

La RIN es:

$$\frac{\text{TP paciente}}{(\text{-----}) \text{ ISI}} \quad \text{TP testigo}$$

Donde ISI (índice de sensibilidad internacional) es una medida de la reactividad de una tromboplastina dada a la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina en comparación con el preparado de referencia internacional.

Desde el punto de vista del tratamiento periodontal son los que menor dificultad ofrecen para su manejo, ya que su condición es "reversible".

Estos pacientes son portadores de una tarjeta en la que figuran las fechas de los últimos exámenes y los valores de KPTT, RIN y Quick: ésta debe solicitarse antes de cualquier intervención odontológica para considerar basándose en el RIN la posibilidad o no, de atención. Por lo tanto, el día anterior al tratamiento, el paciente debe realizarse un análisis para controlar su estado hemostático (fig. 27-13).



Fig. 27-13. Paciente de 76 años bajo régimen anticoagulante crónico oral con acenocumarol (RIN: 3.1). El examen semiológico muestra presencia de un coágulo con crecimiento exofítico en paladar blando, detrás de un elemento protésico. La aparente causa fue la laceración del tejido durante la masticación de alimentos.

#### Conclusión para el odontólogo

- Hemorragias gingivales espontáneas, prolongadas, sin aparente causa local o con causa local que no se corresponda con la magnitud de la gingivorragia, que no respondan a la terapia habitual de compresión con gasa durante algunos minutos;



- Hematomas ocasionados por abscesos periodontales agudos, desbridamientos radiculares profundos o cirugías pequeñas y poco traumáticas;
- Petequias en la mucosa bucal (palatina o yugal).

Sería una buena actitud derivar a nuestro paciente al médico clínico.

## ONCOHEMATOLOGÍA

### Leucemias

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen proliferación desordenada de un clon de células hematopoyéticas. La falla de mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente.

La descontrolada proliferación de estas células en la médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principales de los efectos devastadores de la enfermedad.

Las leucemias fueron divididas en agudas (LA) y crónicas (LC). Antiguamente los pacientes con leucemias "agudas" vivían menos que aquellos con leucemias "crónicas", situación que ha cambiado por completo merced al empleo de tratamientos cada vez más eficaces.

Las LA son de rápida evolución y el tipo predominante de célula maligna es una célula inmadura poco diferenciada conocida como "blasto".

La LC es de larga evolución, presenta un aumento celular descontrolado pero no células muy indiferenciadas (blásticas) como las formas agudas, lo que no la torna tan abundante en signos y síntomas a nivel bucal.

En la actualidad, la mejor clasificación que puede efectuarse para una LA es la MIC (morfológica, inmunológica y citogénica).

Sin entrar profundamente en la clasificación, vamos a dividirlas sólo con fines didácticos para este capítulo, según su morfología (forma de la célula predominante) en mieloides (LM), linfoides (LL), monocítica (LMon).

En las leucemias agudas, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea por las células leucémicas, se produce un desplazamiento de las células hematopoyéticas normales, lo que implica un déficit en la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas que se manifiestan clínicamente con tres grandes síndromes: síndrome anémico (anemia), síndrome febril o infeccioso (neutropenia) y síndrome hemorrágico (trombocitopenia).

Los síntomas relacionados con la anemia son variados, pero la forma más frecuente es la presentación de palidez cutáneo-mucosa.

Debido a la granulocitopenia un porcentaje importante de pacientes (30%-40%) presenta al diagnóstico un síndrome febril, siendo los focos infecciosos más comunes la faringe, la cavidad bucal y los pulmones.

Las manifestaciones hemorrágicas asociadas más a



Fig. 27-14. A y B. Hemoflictenas en la mucosa yugal y la lengua de paciente con mielodisplasia mieloide fibrosa.

menudo con trombocitopenia son la púrpura cutánea, las hemorragias mucosas y la gingivorragia (fig. 27-14).

Invariablemente, las manifestaciones bucales ocurren temprano en el desarrollo de la enfermedad. Se refiere la presencia de lesiones bucales en el 80% de la LMon, 40% de la LM y 20% de la LL.

Debido a la gran cantidad de signos y síntomas y al momento en que éstos ocurren consideramos que el odontólogo, como miembro del equipo de salud, desempeña un papel importante para el diagnóstico presuntivo de esta patología.

Cabe considerar entonces que ambos grupos de leucemias pueden inducir palidez de mucosas, ulceraciones y petequias; mientras que el agrandamiento gingival, la hemorragia gingival, la necrosis de epitelios y la infección periodontal aguda son comunes en las LA.

### Agrandamiento gingival en leucemias

Los agrandamientos son más frecuentes en las formas agudas. Forkner y col. informaron que agrandamientos gingivales eran prácticamente exclusivos en las LMon; sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con esto y se hace referencia a que ocurren agrandamientos en otros tipos de leucemias (figs. 27-15 y 27-16).

Fig. 27-15. Gingivitis hipertrófica y a la zona bucal.



Fig. 27-16. Espontánea anemia.

Los  
sos" p  
Exi  
apari  
en LA  
LC se  
serán  
LA qu  
Bog  
mient  
ocurri  
nicó  
pacie  
autore  
movil  
ción  
desar  
pacie  
condi  
instal  
puede  
condi



Fig. 27-15. Agrandamiento generalizado de evolución aguda en tejido gingival de paciente con leucemia mieloide aguda. Se observa infección bacteriana y micótica sobregregada debido a la inmunosupresión y a la imposibilidad de una correcta higiene. Se observan también zonas hemorrágicas.



Fig. 27-16. Agrandamiento gingival generalizado leve con sangrado espontáneo por trombocitopenia y la palidez de mucosas debido a la anemia acompañante.

Los agrandamientos son los síntomas más "aparatosos" pero los de menor frecuencia de aparición.

Existen trabajos que determinan una frecuencia de aparición del 20 al 34% en LMon, 10% en LMMA, 4% en LM y menos del 1% en LL. Los agrandamientos en LC son raros e inespecíficos; en el caso de que ocurran, serán leves y bien localizados a diferencia de los de las LA que son generalizados.

Boggs y col. comunican alta incidencia de agrandamientos en LMon en pacientes con dientes pero esto no ocurrió en pacientes desdentados totales. Driehen comunicó en 1986 que los agrandamientos no ocurren en pacientes edéntulos. Esta observación condujo a algunos autores a proponer que los irritantes locales (placa) y la movilidad en las piezas dentarias promoverían la infiltración gingival, es decir que éstos sean requisitos de su desarrollo. Pero el hallazgo de agrandamientos en pacientes con buenos hábitos de higiene indica que las condiciones adversas locales no son requisitos para su instalación. Por otra parte, los irritantes locales (placa) pueden desarrollar sobreinfección en el agrandamiento y conducirlos a su ulceración, necrosis, dolor y sangrado.

El agrandamiento ocurre por infiltración de células leucémicas (blastos) en el corion gingival, comienza por la papila interdental y secuencialmente infiltra la encía marginal e insertada.

Cualquier tejido puede infiltrarse (la pulpa, el periodonto, el hueso alveolar, etc.). En el tejido óseo medular se produce el reemplazo del componente mineral por células blásticas, que conduce a osteoporosis con destrucción de tejido óseo y sin desaparición de fibras periodontales. El infiltrado en el tejido periodontal de soporte aumenta la movilidad de las piezas dentarias.

Desde el punto de vista clínico se ve hiperplasia de las papilas, rojo-azuladas, brillosas y de consistencia firme.

Histológicamente, los agrandamientos son similares, difieren solo en la morfología de las células blásticas que los constituyen.

Se considera que el desarrollo de la lesión es impredecible, es decir, que no se sabe a qué paciente podrá afectar e individual, porque tendrá características diferentes según el tipo de leucemia, la presencia de piezas dentarias, de placa bacteriana, etc. La infiltración puede ocurrir independientemente del recuento de blastos en sangre, por lo que es lícito afirmar que el agrandamiento no es siempre simple resultado de diapédesis e infiltración del tejido, coincidente con la presencia de altos niveles de blancos en sangre; puede ocurrir en etapas aleucémicas o subleucémicas. La considerable actividad mitótica celular extramedular de las leucemias se halló en biopsias de encía; esto colaboraría con la formación o el mantenimiento de la lesión en determinados casos.

En un esfuerzo para explicar esta invasión selectiva de algunas leucemias al tejido gingival, Barret determinó que dos factores desempeñan un papel fundamental:

- 1) La propiedad de las células leucémicas de migrar (hacer extravasación).
- 2) La microanatomía vascular única de la encía.

### Hemorragia gingival

Se manifiesta con sangrado a través del surco y con la presencia de petequias. Puede ser un signo temprano de la enfermedad (fig. 27-17).

Se observan en las LA. Las petequias, la púrpura y la equimosis en el cuerpo son manifestaciones que ocurren, algunas veces, en las semanas previas al diagnóstico y en un 70% de los pacientes, al momento del diagnóstico. Es más común en las formas de L promielocítica, en la mielomonocítica aguda y en la granulocítica aguda y menos frecuente en las linfoides y mieloides crónica y menos aun en la monocítica.

Es un síntoma que aparece en el 17% de las LA y en el 4% de las LC. El sangrado gingival puede conducir al paciente sin diagnóstico a una consulta temprana con el odontólogo, ya que es el síntoma inicial más informado en los trabajos retrospectivos.

La gingivorragia es muy frecuente también durante los períodos de quimioterapia.

La hemorragia puede ocurrir por la alteración de distintos factores: plaquetarios, vasculares, mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis.





Fig. 27-17. Sangrado gingival espontáneo de 2 días de evolución en un paciente con recaída postratamiento quimioterápico por leucemia aguda. Nótese que el tejido gingival no presenta características edematosas.

**Las plaquetas:** pueden hallarse alteradas en su número o en su capacidad funcional. La trombocitopenia se produce por la infiltración de la médula ósea, o una vez iniciado el tratamiento por la quimioterapia o la radioterapia. En la remisión de la LA producida por la terapéutica, las plaquetas descienden abruptamente a menos de 10.000 por  $\text{mm}^3$  (siendo su valor normal de 150.000 a 300.000  $\times \text{mm}^3$ ).

Con referencia a su capacidad funcional se puede observar deficiencia y aun ausencia de los gránulos alfa, lo que la constituye como una enfermedad "de los pool de depósito adquirida".

En los síndromes proliferativos, en especial en las LC, se encuentra alterada la agregación plaquetaria debido a que algunas proteínas relacionadas con la interacción endotelio vascular/plaquetas pueden estar afectadas.

**Vasculares:** en las LA, los defectos de la pared vascular contribuyen al cuadro hemorrágico. Es común el aumento de la permeabilidad vascular, lo que puede deberse a la infiltración por células leucémicas, a hiper- viscosidad de los vasa vasorum o a hematopoyesis extramedular en la pared de los vasos.

**Mecanismo de la coagulación:** la infiltración hepática produce disminución o síntesis defectuosa de los factores de la coagulación o de otras proteínas como el plasminógeno, la antitrombina III y las proteínas C y S.

**Fibrinólisis:** las manifestaciones a este nivel son variadas. Una actividad fibrinolítica aumentada puede encontrarse en la LMC (aumento del activador tisular de plasminógeno) o en las LA.

La gingivorragia puede ser multisectorial, simultánea y progresiva.

Lo más importante para destacar, desde el punto de vista diagnóstico, es que esta hemorragia puede ocurrir aún en encías con ausencia de gingivitis. Podemos decir que no es placa-dependiente.

### **Necrosis e infecciones periodontales agudas**

Estas inmunodeficiencias son estados patológicos caracterizados por falta total o parcial de la respuesta inmunitaria. La granulocitopenia que resulta del reemplazo de las células de la médula ósea por las células leucémicas disminuye la resistencia de los tejidos a los

microorganismos, es decir que la capacidad defensiva y reparativa local pueden verse alteradas por el deterioro del sistema inmune (figs. 27-18 y 27-19).

El componente celular del exudado inflamatorio también se encuentra alterado, tanto en cantidad como en calidad. Además de células inflamatorias normales, existen también las células leucémicas que crean mayor inmunosupresión local.

En estos pacientes la enfermedad periodontal puede ser una infección bacteriana primaria o aumentar la gravedad de una enfermedad periodontal o gingival preexistente. El 28% de los pacientes con LA experimentan una exacerbación de enfermedad periodontal preexistente. Siempre los cambios periodontales son directamente proporcionales a la cantidad de placa (Levin y Kennedy, 1983).

Los irritantes locales y la intensidad de la infección influyen en los cambios clínicos más espectaculares como la necrosis y la ulceración gingival, la formación de pseudomembranas, etc.

Las manifestaciones son secundarias a la presencia de placa bacteriana, ya que un buen control de ésta permite la reducción de estos síntomas. La composición de la placa en pacientes con leucemias y linfomas no varía en un comienzo de la placa de los pacientes sanos.

Una encía inflamada leucémica es pálida, marcadamente esponjosa y sangrante. En todos los casos se observan cambios degenerativos (vacuolización) de la capa espinosa del epitelio bucal, lo que significa que los tejidos son más susceptibles a la infección bacteriana.

### **Complicaciones locales de la quimioterapia**

Las deficiencias inmunológicas, por la eliminación total de los glóbulos blancos, como la que sucede en periodos en pacientes bajo tratamiento quimioterápico, traen aparejadas graves complicaciones bucales con alto riesgo sistémico. Las lesiones en este período, sean o no oportunistas, requieren especial atención para lograr el bienestar del enfermo y evitar que puedan ocasionar una septicemia.

Se sabe que la infección representa la mayor causa de mortalidad en pacientes con neoplasias sanguíneas; la enfermedad periodontal se asocia con un incremento de la mortalidad.

Más del 40% de los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan infecciones bucales, siendo la infección bucal más prevalente en septicemia la gingivitis. Se reconoce que las lesiones bucales son posible origen de septicemia en 1/3 de los casos.

La ecología bucal no es ajena a los cambios sistémicos, al producir alteraciones en la flora con altos niveles de estafilococos y enterococos (*Pseudomonas* y *Klebsiella*). La presencia de *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* se asocia con mayores pérdidas de inserción y más severas valoraciones del estado de la enfermedad periodontal. También se han encontrado virus como el herpes simple, varicela zoster o el citomegalovirus relacionados en la actualidad con la activación de los sitios enfermos. La lesión aguda encontrada más a menudo es la GUNA, con un rango del 10%. Presenta una sintomatolo-

Fig. 27-18. Sangrado gingival espontáneo de 2 días de evolución en un paciente con recaída postratamiento quimioterápico por leucemia aguda. Nótese que el tejido gingival no presenta características edematosas.

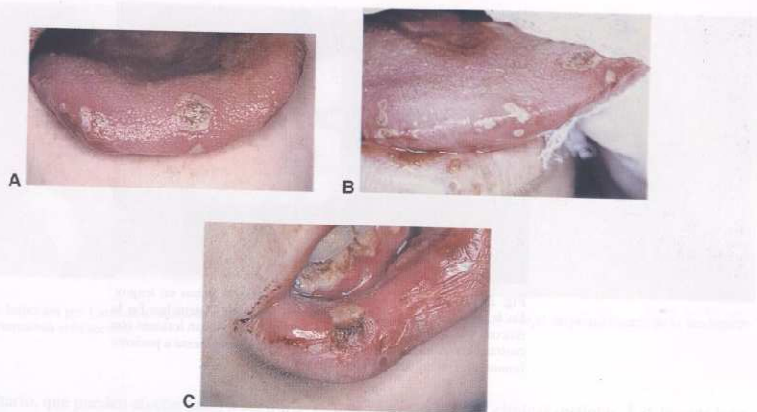


Fig. 27-18. A, B y C. Úlceras necróticas con infección sobregregada en la lengua, la encía y la semimucosa y la piel del labio en un paciente granulocitopénico por quimioterapia. Estas lesiones son de aparición aguda y extremadamente dolorosas.



Fig. 27-19. Mucositis y zonas necróticas en fibromucosa palatina, rodeando toda la arcada dentaria con un entema agregado a todo lo largo del paladar en paciente bajo tratamiento quimioterápico por leucemia.

gía habitual agravada por la hemorragia profusa que se produce al eliminar las pseudomembranas; existe una relación directa entre la cantidad de placa y la duración de los síntomas.

En ocasiones la ausencia de signos y síntomas clínicos enmascara la infección periodontal aguda (la ausencia total de la serie blanca debido a las drogas quimioterápicas hace imposible que se generen edemas y colecciones purulentas), que explicará la fiebre sin causa aparente que se da en los casos de LA y requiere hemocultivos para establecer el diagnóstico (figs. 27-20 a 27-24) (véase cap. 24).

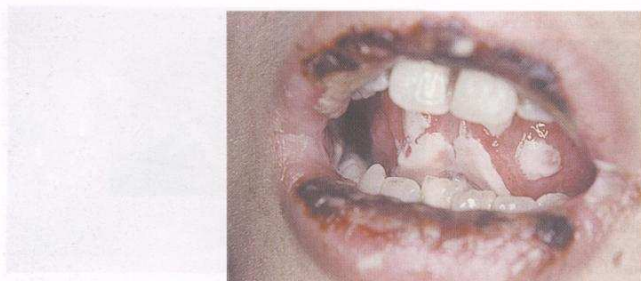
### Linfomas

La enfermedad de Hodgkin fue descrita por primera vez en 1832, se la conoce también como linfogranuloma maligno y es una de las entidades hematológicas cuyo conocimiento ha progresado en las últimas décadas. Tradicionalmente incluida entre las enfermedades neoplásicas, ofrece rasgos altamente especiales, que permiten considerarla como un proceso singular.

Constituye la hemopatía clásicamente maligna que más se ha beneficiado con los progresos de la irradiación y de la moderna quimioterapia antineoplásica.

Los linfomas malignos no hodgkinianos constituyen un grupo heterogéneo de tumores primitivos de los ganglios linfáticos, o de otras estructuras linfoides, que se caracterizan por la proliferación neoplásica de linfocitos en grados diversos de maduración o, mucho más a menudo, de histiocitos. Aún no existe certeza en la identificación de tumores que procedan de otros constituyentes de la celularidad ganglionar normal, como células dendríticas, endoteliales o reticulares. En la actualidad este tipo de linfomas se ha vuelto a definir como neoplasias del





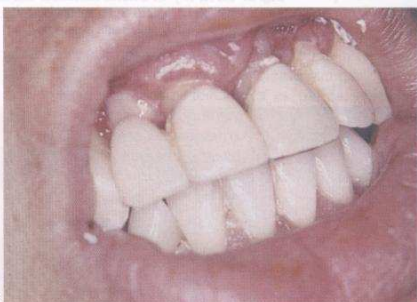
**Fig. 27-20.** Mucositis y lesiones hiperplásicas-necróticas en lengua. En la comisura queilitis comisural con predominio derecho. En la mucosa y la semimucosa superior e inferior se visualizan lesiones con costras hemáticas sobre el tejido necrótico correspondiente a paciente inmunodeprimido por quimioterapia.



**Fig. 27-21.** A y B. Gingivitis necrosante aguda generalizada en maxilar inferior y superior en pacientes inmunodeprimidos por procesos mieloproliferativos.



**Fig. 27-22.** Se pueden observar múltiples lesiones necróticas en tejido gingival en un paciente de 16 años con tratamiento inmunosupresor. Las zonas hemorrágicas y el importante cúmulo de placa bacteriana se relacionan directamente con el mal estado general y la trombocitopenia simultánea.



**Fig. 27-23.** El mismo paciente que en la figura 27-22 postratamiento oncológico. Se destaca la restitución ad integrum de los tejidos bucales.

A

**Fig. 27-24.** Brana y la

sistema  
citos T

Se dif  
base en  
linfomas  
cio mult  
rencia de  
desde el  
médula  
veces el  
otros cu

Para re  
cionar q  
maligno  
(%) corra  
(25%) a  
tan el 2.8

**Plasmoc**

El pla  
focal de

A

**Fig. 27-25.** correspond  
miso del te



Fig. 27-24. A y B. Infección por *Candida albicans* en paciente granulocitopénico por quimioterapia. Nótese el desprendimiento de la pseudomembrana y la zona eritematosa subyacente.

sistema inmunitario, que pueden afectar tanto a los linfocitos T como a los B.

Se diferencian claramente del linfoma de Hodgkin con base en ciertos parámetros clínico patológicos; así, los linfomas no hodgkinianos manifiestan a menudo un inicio multicéntrico con crecimiento más agresivo, a diferencia de la enfermedad de Hodgkin, pudiendo existir ya desde el inicio del proceso una invasión linfomatosa de la médula ósea y de la sangre periférica, que constituye a veces el cuadro de leucemia linfosarcomatosa crónica y otros cuadros también leucémicos.

Para registrar algunos datos estadísticos, podemos mencionar que en el año 1984 de 30.800 casos de linfoma maligno diagnosticados en los Estados Unidos 23.700 (75 %) correspondieron a linfomas no Hodgkin y el resto (25 %) a enfermedad de Hodgkin. Globalmente representan el 2,8 % de todos los neoplasmas (figs. 27-25 a 27-30).

#### Plasmocitomas

El plasmocitoma es una proliferación neoplásica unifocal de células plasmáticas que puede presentarse como

una de tres entidades clínicas distintas. Las formas localizadas se conocen como plasmocitoma solitario de hueso (PSO) y plasmocitoma extramedular (PE) y la forma difusa se conoce como mieloma múltiple (MM).

Los plasmocitomas se diagnostican con mayor frecuencia en hombres y pueden afectar el área retromolar, los senos paranasales, el maxilar superior y el hueso mandibular. La biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico y muestra una proliferación de células plasmáticas. Estos pacientes deben evaluarse en forma exhaustiva para excluir una afección diseminada (mieloma múltiple), patología a la que evolucionan la mayoría de estos pacientes.

Las formas localizadas PSO y PE son islotes tumorales compuestos de células malignas plasmáticas que pueden tener su correspondiente inmunoglobulina monoclonal sérica. Son menos comunes que el MM y cerca del 70 % de PSO desarrollarán un MM; menos del 30 % de los PE progresan después de la radioterapia.

El MM es una proliferación clonal sistémica de células plasmáticas que característicamente secretan una inmunoglobulina monoclonal identificable en suero u

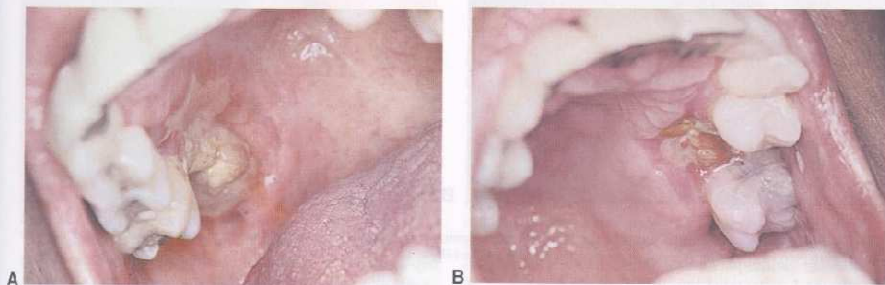


Fig. 27-25. A y B. Lesiones tumorales sobre el reborde alveolar en maxilar superior con bordes indurados, centro necrótico y superficie irregular correspondiente a paciente de 49 años con diagnóstico oncohematológico de linfoma. Nótese en la situación clínica del lado izquierdo el compromiso del tejido óseo palatino.



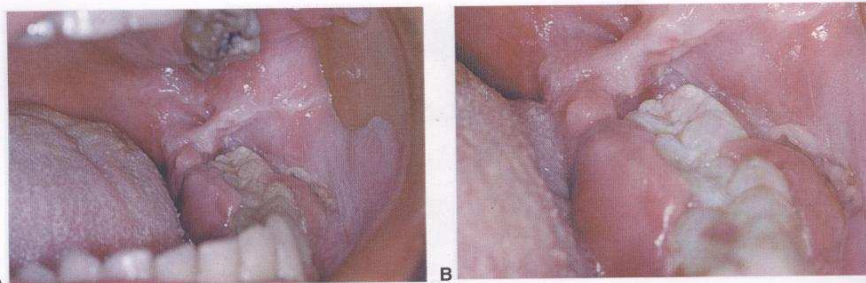


Fig. 27-26. A y B. Lesión tumoral que cubre parcialmente molares inferiores izquierdos y se extiende hacia velo de paladar infiltrando regiones vecinas en un paciente con proceso linfoproliferativo fenotipo B compatible con linfoma linfoblástico B no Burkitt.



Fig. 27-27. Imagen tumoral de región geniana izquierda baja en paciente de 26 años con diagnóstico de linfoma de células T.

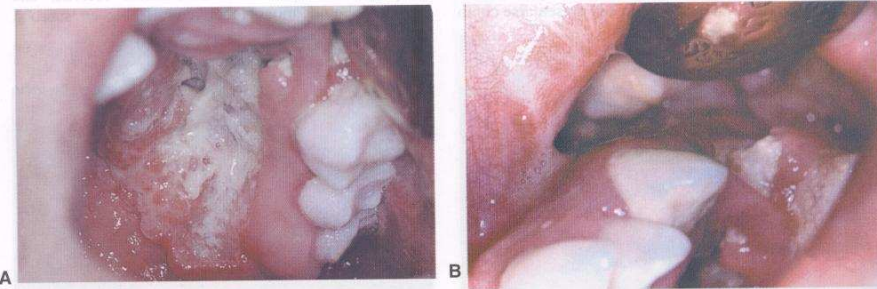


Fig. 27-28. A y B. Tumor de aspecto vegetante con zonas necróticas centrales en su superficie que compromete el seno maxilar izquierdo. Nótese el sequestro óseo en el maxilar superior en un paciente con linfoma de células T.

Fig. 27-30.  
diente a lin

orina po  
etiología  
les, radia  
común c  
senta el  
en los E  
Ocurre  
años, co  
Rara vez  
Las m  
prolifera  
causan l  
mal de l  
granuloc



Fig. 27-29. Paciente con linfoma no Hodgkin con lesiones que abarcan la región parótida y cervical alta bilaterales. El tumor corresponde a la infiltración de los ganglios linfáticos regionales.



Fig. 27-30. A y B. Lesión tumoral de aparición aguda en tejido gingival en zona anterior del maxilar superior, con aspecto angiomatoso correspondiente a linfoma no Hodgkin B de células grandes primitivo de cavidad bucal. Es importante su diagnóstico diferencial con épulis angiomatosos.

orina por electroforesis de proteínas. Se desconoce su etiología, aunque se asocia con factores genéticos, virales, radiaciones ionizantes y agentes tóxicos. Es el más común de los trastornos de células plasmáticas; representa el 10% de las patologías hematológicas malignas en los Estados Unidos.

Ocurre con frecuencia en pacientes de entre 50 y 80 años, con una media de edad de aproximadamente 60 años. Rara vez ocurre antes de los 40 años.

Las manifestaciones clínicas del MM derivan de la proliferación incontrolable de las células plasmáticas que causan 1) desplazamiento del tejido hematopoyético normal de la médula ósea y, por ende, anemia, leucopenia, granulocitopenia y plaquetopenia; 2) destrucción de los

huesos; 3) deficiencia inmunológica y, por lo tanto, mayor susceptibilidad a infecciones; 4) sobreproducción de inmunoglobulinas que a su vez ocasionan hiperviscosidad de la sangre con interferencia de los procesos normales de coagulación y 5) excreción de cadenas ligeras por el riñón, que contribuye a insuficiencia renal.

Cerca del 30% de los pacientes con MM pueden desarrollar lesiones osteolíticas en la mandíbula como también otras manifestaciones orales. Las lesiones osteolíticas aparecen como zonas radiolúcidas que pueden ocurrir en la zona periapical o sobrepuestas a superficies radicales de piezas adyacentes. El PE más habitual se desarrolla en el tracto respiratorio superior, en particular en la cavidad nasal y la orofaringe posterior (figs. 27-31 a 27-33).



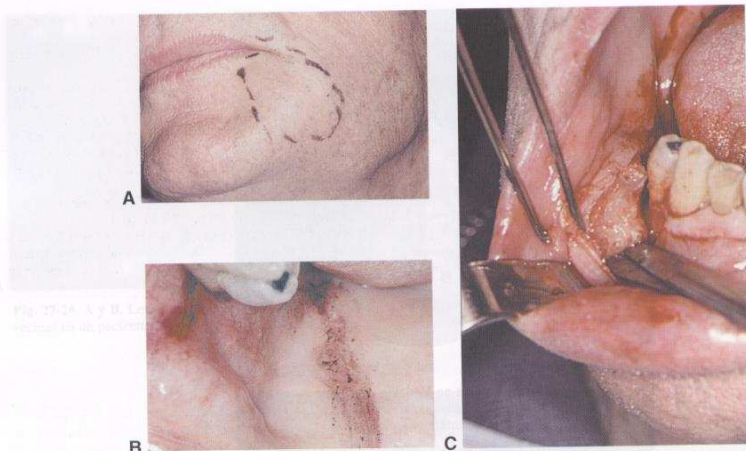


Fig. 27-31. A, B y C. Lesión tumoral bien delimitada en fondo de surco entre el canino y los premolares izquierdos con conservación de la superficie mucosa, indolora, de consistencia firme y del mismo color que la mucosa. Nótese el color blanco amarillento del tumor en el momento de la toma para biopsia. Se obtuvo el diagnóstico anatomopatológico de plasmocitoma inmaduro con invasión del hueso maxilar inferior.



Fig. 27-32. Lesión tumoral erosionada en zona de paladar duro que se extiende a la región del velo del paladar en paciente con diagnóstico de plasmocitoma. Nótese la impronta dejada por el elemento protésico que divide la lesión.



Fig. 27-33. Lesión tumoral lobulada en reborde alveolar de región de molares inferiores izquierdo que se extiende hacia tercio posterior de mucosa de carrillo. De aspecto mamelonado, consistencia firme y color moteado en un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahmet Gene, Thurman Atalay. Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22(3): 253-256.
- Aldous JA, Olson CJ. Managing patient on warfarin therapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2001;21.
- Altman R, Rouvier J. Los trastornos de la hemostasia en las enfermedades malignas. *Medicine* 1993; 11(2): 637-645.
- Anil S, et al. Gingival enlargement as a diagnostic indicator in leukemia. *Australian Dent J*. 1996;41(4): 335-337.
- Barret AP. Leukemic cell infiltration of the gingival. *J Clin Period* 1986;57(9): 620-624.
- Barret AP. Gingival lesions in leukemia. *J Periodont* 1984;55:585-588.

- Bergmann O. Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia. *J Clin Period* 1992;19:169-173.
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz S. Dental extraction in patients maintained on continued oral anticoagulant: Comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 137- 40.
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz S. Dental extraction in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 518-521.
- Brook AH, Bedi R, Chan Lui W. Haemophilic pseudotumours of the mandible: Report of a case a one year old child. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1985;23:47-52.

Bublitz R  
patient  
acid. 2  
Callanan  
and ac  
in ton  
Campbell  
gery:  
Maxil  
Carranza  
1993.  
Conley S  
Hemc  
Neck  
Childers  
Med J  
De Beule  
perio  
mia a  
DeClerck  
blood  
90.  
Díaz Mec  
adulto  
Diz Dios  
Oral  
Driezen  
Oral  
Fenton JE  
sillec  
Genco G  
Geza T.  
1996  
Grady B  
dibul  
550-  
Halfpen  
for t  
antic  
2001  
Heit JA.  
patie  
Herman  
patie  
128:  
Johnson  
diso  
1998  
MacGav  
Prog  
Mec  
Machad  
tum  
Pati  
Márgu  
of t  
Martine  
man  
Surg  
Morris  
Mulkey  
197  
Mulliga  
vin  
Porter S  
and

Boudzik K, Sommer S, Weingart D. Hemostatic wound treatment in patient on anticoagulation medication. Collagen vs. tranexamic acid. Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie 2000; 4(4): 240-4.

Callan V, Curran A, Smyth D. The influence of bismuth subgallate and adrenaline paste upon operating time and operative blood loss in tonsillectomy. J Laryngol Otol 1995; 109(3): 206-8.

Campbell J, Alvarado F, Murria A. Anticoagulation and minor oral surgery. Should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 131-135.

Caranza FA. Periodontología clínica. 7ª ed. México. Interamericana; 1993. p. 496-508.

Conley S, Ellison M. Avoidance of primary post-tonsillectomy. Hemorrhage in a Teaching Program. 109-2 Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 125: 330-333.

Childers S, Stinet A. Oral complications in children with cancer. Oral Med Path 1993; 77:41-47.

De Beule F, Berey P. The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukemia and lymphoma. J Clin Period 1991;18:346-347.

DeClerck D, Vinkler F, Vermeylen J. Influence of anticoagulation on blood loss following dental extractions. J Dent Res 1992; 71: 387-90.

Díaz Mediavilla, A. Peña Cortijo. Leucemia aguda no linfoblástica del adulto. Medicina 1998; 19(2): 865-871.

Diz Dias P, Fernández Feijó J. Tooth removal and anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2001; 92 (3): 248- 249.

Driesen S. Malignant gingival and skin infiltrates in adult leukemia. Oral Patho 1983; 55(6): 572-579.

Fenton JE, Blayney W, O'Dwyer T. Bismuth Subgallate - its role in tonsillectomy. J of Laryngology and Otolary 1993; 109: 203- 205.

Gerco G. Periodontología. p. 265-281.

Gera T, Terezhalmay GT. Anticancerosos etc... Dent Clin North Am 1995; 40(3): 649-663.

Grady B, Leibold, D Triplett R. Hemophilic pseudotumor of the mandible: Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 550-553.

Halfpenny W, Fraser J, Adlam D. Comparison of 2 haemostatic agent for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 257-9.

Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis. Septiembre de 2001;12(1): 81-7.

Herman W, Konzelman J, Suttley S. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. JADA 1997; 128: 327- 335.

Johnson W, Leary J. Management of dental patient with bleeding disorders: review and update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998; 66: 297-303.

MacGaw T, Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a clorexidine mouth rinse regimen. Oral Med Oral Surg 1985; 60: 275-280.

Machado de Sousa S, Piratininga J, Pinto D et al. Hemophilic pseudotumor of the jaws: Report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Rad End 1995; 79: 216-219.

Márquez J, Vinageras, MD, Dorantes S, et al. Hemophilic pseudotumor of the inferior maxilla. Report a case. Oral Surg 1982; 53: 347-349.

Martínez Iage J, Sánchez H, García J, et al. A Pseudo-Tumor of the mandible in a Haemophilic patient: A case report. J Max-fac Surg 1983; 11: 171-173.

Morrison, V. Chronic leukemias. CA Cáncer J Clin 1994; 44: 353- 377.

Mulkey T. Hemophilic pseudotumor of the mandible. J Oral Surg 1977; 35: 561-568.

Mulligan R, Weitzel K. Pretreatment management of the patient receiving anticoagulant drugs. J Am Dent Assoc 1988; 117: 479-83.

Porter SR, Matthews RW. Chronic lymphocytic leukaemia with gingival and palatal deposits. J Clin Period 1994; 21: 559-561.

Position paper: Periodontal considerations in the management of the cancer patient. J Period 1997; 68(8): 791-801.

Presant CA. Gingival leukemic infiltration in CLL. Oral Med Oral Surg 1973; 35: 672-674.

Puía S, E. Rey, H. Lavandera. Tratamiento periodontal del paciente con trastornos en la coagulación. Revista de la Asociación Odontológica Argentina 2000; 88 (6): pp. 581-587.

Puía S, Rey E, Pérez Bianco R, Tezanos Pinto M. Evaluation of haemostatic effectivity with a local biological tissue adhesive and bismuth subgallat in oral surgery in haemophilia patients: Comparative study. Haemophilia 2002; 8 (4)

Puía S, Rey E, Lavandera H. Oncohematología y Periodoncia. Rev Fundación Juan José Cerrero 2000; 5:10-11: 5-11.

Pushkar M, Cottrell D, Bestgen, et al. Management of heparin therapy in the High-Risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 198-202.

Rey E, et al. Tratamiento de la complicaciones bucales en pacientes oncohematológicos, durante la quimioterapia I. Rev. FOUBA 1993; 13(34): 42-76.

Rey E, et al. Tratamiento de las complicaciones bucales en pacientes oncohematológicos, durante la quimioterapia II. Rev FOUBA. 14(35): 70-78.

Rey EA, et al. Tesis doctoral. Alteraciones en la placa supragingival o subgingival en pacientes con leucemias y linfomas. FOUBA

Rey E, Parreyra M, Castillo W, Puía S, Venturino J. Cirugía y Traumatología bucomaxilofacial en pacientes bajo terapia anticoagulante crónica. Revista Vaska de Odontostomatología 2000 (10).

Rey E, Puía S. Estudio prospectivo del uso de anestésicos con vasoconstrictor en pacientes cardíacos bajo terapia anticoagulante crónica. Revista de la Sociedad Española de Cirugía y Estomatología Bucal 2001; 9: 21-22.

Rey E, Parreyra M, Castillo W, Puía S. Cómo abordar el tratamiento quirúrgico bucal en pacientes considerados de alta complejidad. Revista del Ateneo Argentino de Odontología 2000; 39 (2): 6-10.

Rey E, Puía S, Castillo W. Dental Extraction in patients with haemophilia and inhibitors. En libro "Inhibitors in patients with haemophilia" de Rodríguez Marchan, C and Lee, C. 1th Edition Part 7. Chapter 29. P. 183-184. Blackwell Science Company. Oxford, UK.

Reynolds MA, Minañ GE. (1989). Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy. J Clin Period 16: pp. 185-189.

Roldán Barrios M, Navarrete Hernández F, Cedillo S. Seutumor Hemofílico en Mandíbula. Informe de un caso. ADM 1980; 37(5): 310-312.

Rose, et al. (1995). Periodontal management of the medically compromised patient. Periodontology 2000; 9: 160-174.

Ruiz Argüelles G. Hematología. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1998. Cap. XII.

Russo G, Corso I, Biasolo A. Simple and safe method to prepare patient with prosthetic hearts valves for surgical dental procedure. Clin Appl Thromb Hemost 2000; 6: 90-3.

Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S, Ingerslev J. Control of gingival hemorrhage in hemophilic patients by inhibition of fibrinolysis with tranexamic acid. J Periodont Rest 1988; 23: 72-4.

Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 1986; 44: 703-7.

Stafford R, Stephen, S. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. Oral Med, Oral Surg 1980; 50(2): 134-139.

Wallin YB Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. Oral Surg Oral med 1989; 68: 279-287.

Williams, M., Lee G. Childhood leukaemia and dental considerations. J Clin. Pediat Dent 1991;15:160-164.



región de anterior de la firme y múltiple.

ol with or with acute  
ents main- of local  
Oral Radiol

ents main-  
DNR value  
Maxillofac  
ours of the  
Journal of



## Quistes de los maxilares

### INTRODUCCIÓN

En términos globales se considera quiste a una cavidad tapizada por tejido epitelial.

Con menor frecuencia existen otros que poseen la particularidad de no estar recubiertos por el mencionado tejido, llamados por lo común quistes no epiteliales o pseudoquistes para diferenciarlos de los primeros, denominados quistes epiteliales.

Como en el caso de los tumores odontogénicos se han realizado numerosas clasificaciones para agrupar a esta frecuente patología.

Una de las más aceptadas en el momento de su presentación fue la efectuada por Robinson y col. en 1945. Quince años más tarde Thoma y Goldman realizaron sutiles modificaciones a ella.

En el año 1972 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una clasificación a través del Centro Internacional de Referencia para la definición y clasificación histológicas no sólo de los quistes epiteliales sino también de las neoplasias y otros tumores relacionados con el aparato odontogénico y de las neoplasias y otros tumores relacionados con el hueso.

Veinte años después bajo la dirección de Kramer, Pindborg y Shear se publica un nuevo agrupamiento que se enuncia en el cuadro 28-1:

### QUISTE DENTÍGERO

Quiste originado en el órgano del esmalte de un diente que aún no ha hecho erupción.<sup>1</sup>

También se denomina quiste foliolar.

**Frecuencia:** en la revisión de Cabrini y col.<sup>2</sup> sobre un total de 527 quistes de los maxilares correspondió al 14,9% de éstos. Es el más común de los quistes, después de los inflamatorios de tipo radicular y residual.

**Edad:** se observa preferentemente entre la segunda y la tercera década de vida, y constituye el más documentado de los quistes de niños.

**Sexo:** muestra preferencia por el sexo masculino.

**Ubicación:** se relaciona especialmente con los dientes proclives a permanecer retenidos. El diente afectado más a menudo es el tercer molar inferior, seguido por el canino superior, el tercer molar superior y los premolares inferiores. Otros dientes e incluso odontomas pueden ser su origen, pero en un grado mucho menor.

La dentición temporaria se halla afectada en forma excepcional;<sup>3,4</sup> por el contrario, la dentición supernumeraria, en especial el mesiodens, puede presentar este quiste en un porcentaje de alrededor del 5%.<sup>5</sup>

**Características clínicas:** si el crecimiento es poco significativo se pone en evidencia al radiografiar un diente que no ha erupcionado.

Otras veces produce deformación del maxilar y desplazamiento de los dientes vecinos. Su crecimiento es por lo común lento, a la presión es renitente.<sup>6,7</sup>

**Aspecto radiográfico:** se trata de una entidad patológica que por lo general encierra la corona de un diente

**Cuadro 28-1. Clasificación de los quistes de los maxilares**

Epiteliales
No epiteliales o pseudoquistes
Epiteliales
De desarrollo
Odontogénicos
Quiste dentígero
Quiste de erupción
Queratoquiste
Quiste gingival de la infancia
Quiste gingival del adulto
Quiste periodontal lateral
Quiste odontogénico glandular
No odontogénicos o fisurarios
Quiste de conducto nasopalatino
Quiste nasolabial
Quiste globulomaxilar
Quiste mandibular medio
Quiste palatino medio
Inflamatorios
Radicular
Residual
Paradental
No epiteliales o pseudoquistes
Quiste óseo aneurismático
Quiste óseo solitario
Defecto óseo estático

no erupcionado. En algunas ocasiones debido a la posición del diente o a factores derivados de la incidencia de los rayos X la porción radicular parece hallarse comprometida por el quiste. Esta apariencia se esfuma con la observación macroscópica del diente y del quiste dentígero.

Se presenta como una zona osteolítica de estructura interna uniforme. El límite es definido y se halla representado por un esclerosis ósea que rodea el área radiolúcida, que puede desaparecer en casos de infección del quiste.

El tamaño es dispar, en algunas ocasiones es difícil de distinguir por su pequeño volumen del saco pericoronario, en especial cuando éste tiene algo más de 2 mm de espesor.<sup>8</sup> En otras ocasiones ocupa gran parte del maxilar.

Su forma puede ser diversa; la más observada es la central en que la corona está rodeada de manera simétrica por el quiste, que se inserta en el cuello dentario.

En otras circunstancias se desarrolla preferentemente por distal de la pieza dentaria y se denomina variante lateral. Una forma menos observada es la llamada circunferencial; estos casos se justificarían por la erupción del diente a través de la entidad en descripción, al originar una imagen compatible con un quiste radicular.<sup>9</sup>

La unilocularidad se observa en la mayoría de los casos, no obstante una apariencia multilocular se documenta en forma esporádica y se considera debida a la presencia de saliencias o rebordes en las paredes que rodean al quiste, que le confieren esa falsa imagen.

Los dientes vecinos presentan a veces reabsorciones radiculares considerables. En la casuística de Struthers y col.<sup>10</sup> el 55 % de los casos presentaban esa lesión dentaria adquirida.

Las corticales del maxilar están afectadas en relación directa con el volumen alcanzado, especialmente en su tabla externa.

Las cavidades vecinas como el seno maxilar y las fosas nasales pueden hallarse ocupadas por el quiste o presentar sus paredes óseas replegadas por el avance de éste. Iguales consideraciones caben con respecto al con-

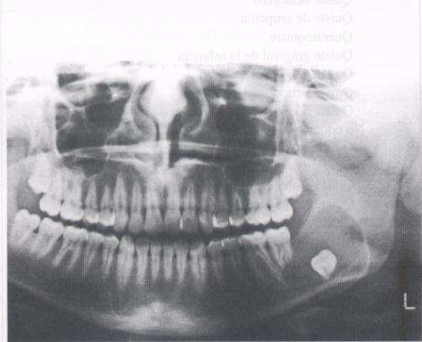


Fig. 28-1. Quiste dentígero. Radiografía panorámica; el tercer molar inferior presenta una zona radiolúcida que produjo la expansión de la basal mandibular.

ducto dentario inferior. En estos casos la utilización de la tomografía convencional o computarizada es esencial para complementar el aporte de las técnicas convencionales (figs. 28-1 a 28-5).

Se citan en forma circunstancial casos de recidiva.<sup>11</sup>

## QUISTE DE ERUPCIÓN

Quiste localizado superficialmente sobre la corona de un diente en erupción, que está revestido por epitelio escamoso estratificado no queratinizante.<sup>1</sup>

Se lo conoce también como hematoma de erupción y quiste de brote, y constituye para diversos autores una forma especial y transitoria de quiste dentígero, en una etapa extraósea.

**Frecuencia:** se estima que sólo comprende el 0,5% de todos los quistes maxilares.<sup>2</sup> Indudablemente ese porcentaje es menor que el real; acontece que por tratarse de una patología que se resuelve en forma espontánea en la mayoría de los casos difícilmente se documenta desde el punto de vista clínico-radiográfico y menos aún anatómopatológico.

**Edad:** es reconocido preferentemente durante la primera década de vida.

**Sexo:** para algunos autores se presenta con mayor asiduidad en el hombre. De 27 casos presentados por Aguiló y col.<sup>3</sup> 15 correspondían al sexo masculino y 12 al femenino.

**Ubicación:** puede afectar la dentición temporal y la permanente con ligera preeminencia por la primera, en especial en el sector de incisivos y molares. El quiste de erupción se halla alrededor de la corona de un diente situado en una posición normal y con el camino expedito para su erupción.<sup>3</sup>

**Características clínicas:** el estudio clínico posee un valor esencial en el diagnóstico. Se observa una elevación blanda y fluctuante en la mucosa alveolar de color normal, azulada o rosada, situada en el sitio de la erupción de un diente. El quiste posee la particularidad de desaparecer al producirse la aparición dentaria en la cavidad bucal.

**Aspecto radiográfico:** se presenta como un área radiolúcida insertada en el cuello dentario, similar a un quiste dentígero pero que ha atravesado la barrera de tejido óseo.<sup>4</sup> A veces es difícil diferenciar el área pericoronaria del tejido blando circundante (figs. 28-6 y 28-7).

## QUERATOQUISTE

Quiste ubicado en la zona de implantación de los dientes o detrás del tercer molar inferior, caracterizado por una fina cápsula fibrosa y un revestimiento de epitelio escamoso estratificado queratinizado, con un grosor de 5 a 8 células.<sup>1</sup>

Fue incorporado en una clasificación de quistes realizada por Robinson en 1945.<sup>2</sup>

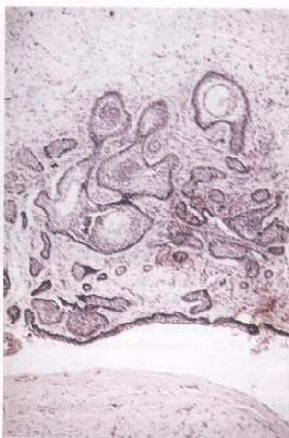
Puede ser único o múltiple, constituyendo por lo general en este último caso parte del síndrome del nevo de células basales.

Fig. 28-3. Radiografía muestra un quiste radiolúcida retenido y lar en vari. Clínicamente de ambas t.





A



B



C

**Fig. 28-2.** Quiste dentígero. **A.** El desplazamiento del tercer molar inferior en posición invertida próximo a la escotadura sigmoidea es notorio como producto de la presión quística. **B.** Pared de un quiste dentígero. En la pared conectiva se aprecia una proliferación de epitelio odontogénico que configuran folículos con áreas centrales acantomatosas. Corresponde a un quiste dentígero con transformación ameloblastomatosa de tipo acantomatosa. **C.** Fotografía macroscópica de una lesión quística que en su luz incluye la corona de un molar y en la pared muestra una lesión exofítica de superficie granular que sugiere la transformación tumoral del quiste.

La sinonimia utilizada por la OMS es quiste primordial, aunque existe una tendencia a separar ambas entidades.

**Frecuencia:** según diversos autores se documenta en alrededor del 10% de la totalidad de los quistes maxilares.

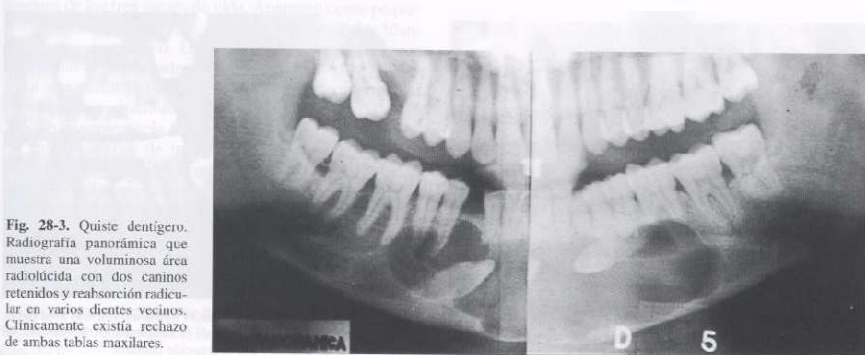
**Edad:** se observa con mayor frecuencia en la segunda o tercera década de vida.

**Sexo:** según Brannon<sup>3</sup> en un estudio de 312 casos, se descubre con ligera supremacía en el hombre.

**Ubicación:** se documenta en cualquier área dentaria o detrás del último molar, en especial del maxilar inferior, y se extiende hacia la rama ascendente. Esta última localización corresponde a más del 75% de los casos.

**Características clínicas:** en sus primeros estadios es asintomático y suele ser descubierto en un estudio radiográfico sistemático.

Si crece de manera considerable produce deformación maxilar.



**Fig. 28-3.** Quiste dentígero. Radiografía panorámica que muestra una voluminosa área radiolúcida con dos caninos retenidos y reabsorción radicular en varios dientes vecinos. Clínicamente existía rechazo de ambas tablas maxilares.



Fig. 28-4. Quiste dentigero. Canino inferior que no completó su formación radicular con zona radiolúcida pericoronaria. Un traumatismo regional produjo fractura ósea por distal de éste.

Su forma puede ser diversa; la más frecuente es la central en que la corona está rodeada de manera simétrica por el quiste, que se inserta en el cuello dentario.

**Aspecto radiográfico:** se presenta como una zona osteolítica sin calcificación endoquística.

El límite formado por una delgada cortical es generalmente neto o preciso y puede ser liso u ondulado.

El aspecto festoneado observado especialmente en la variante unilocular que alcanzó un volumen considerable parece ser un detalle sugestivo del queratociste.

El tamaño es habitualmente de entre 1 y 5 centímetros, aunque a veces supera holgadamente esa cifra.<sup>4</sup>

La forma de las cavidades quísticas suelen ser redondeadas u ovales, raramente se registra en forma de pera, por lo general invertida. La variante unilocular es más registrada que la multilocular.

Los dientes vecinos pueden presentarse desplazados, a veces en forma notoria, por el avance del quiste. La reabsorción radicular no es una característica de observación habitual.

Las corticales maxilares pueden hallarse dilatadas y a veces destruidas, en este último caso la entidad en descripción se pone en contacto con los tejidos blandos vecinos.<sup>5</sup>

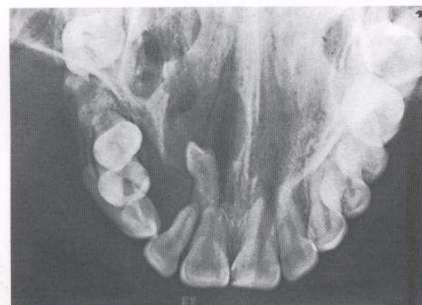


Fig. 28-5. Quiste dentigero. La presencia de un diente supernumerario en posición invertida originó la entidad patológica.

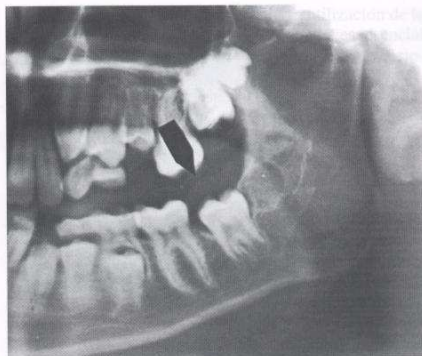


Fig. 28-6. Quiste de erupción. El segundo molar inferior en vías de erupción motivó la presencia de un tumor azulado y la consulta odontológica.

En la mayoría de los casos difícilmente se documenta desde el punto de vista clínico-radiográfico y menos aún cuando el quiste se localiza en la zona de la corona.

En algunas oportunidades se expande casi exclusivamente en el tejido esponjoso, para originar escasa expansión de las tablas óseas.

Cuando se localiza en el maxilar superior, puede invadir el seno maxilar, la fosa nasal y a veces la órbita (figs. 28-8 a 28-11).<sup>5</sup>

El hecho de poseer un alto potencial recidivante constituye una característica peculiar, que lo diferencia de la mayoría de los quistes maxilares. La presencia de cordones epiteliales que se insinúan en el tejido conectivo y lo adherido que se encuentra el quiste con respecto al lecho óseo que lo rodea explicarían ese comportamiento.

Para algunos autores la recidiva se produciría en alrededor del 11 al 22% de los casos; otros investigadores publican valores muy superiores.<sup>6</sup>

Por lo expresado el control posoperatorio clínico radiográfico deberá realizarse como mínimo durante 5



Fig. 28-7. Quiste de erupción. Segundo molar inferior con área radiolúcida pericoronaria que determinó el denominado "hematoma de erupción" que desapareció con la erupción dentaria.



Fig. 28-8. Quiste de erupción. El segundo molar inferior en vías de erupción motivó la presencia de un tumor azulado y la consulta odontológica.

años. En la mayoría de los casos, la entidad en descripción.<sup>7</sup>

En alrededor del 10% de los casos, la entidad en descripción genera lesiones de tipo quístico, con células basales y cordones epiteliales, con los huesos adyacentes registrando reabsorción.

El potencial de recidiva de la entidad en descripción suele ser alto, lo que requiere un control postoperatorio riguroso. En la mayoría de los casos, la entidad en descripción se resuelve espontáneamente, pero en algunos casos puede persistir o recurrir.

## QUISTE (PERLA)

Quiste de erupción. La entidad en descripción se caracteriza por su localización en la zona de la corona, en la mayoría de los casos, en la zona de la corona, en la zona de la corona.

Su observación clínica se caracteriza por la presencia de un tumor azulado, en la zona de la corona, en la zona de la corona, en la zona de la corona.

La entidad en descripción se caracteriza por su localización en la zona de la corona, en la zona de la corona, en la zona de la corona.

No hay que confundir la entidad en descripción con la entidad en descripción, ya que la entidad en descripción se caracteriza por su localización en la zona de la corona, en la zona de la corona, en la zona de la corona.

## QUISTE

Quiste de erupción. La entidad en descripción se caracteriza por su localización en la zona de la corona, en la zona de la corona, en la zona de la corona.





A



B



C

Fig. 28-8. Queratoquiste. A. Área radiolúcida unilocular con límites ondulantes, especialmente observado en el sector posterior. Su desarrollo determinó la destrucción de la cortical maxilar y su irrupción en los tejidos blandos vecinos. B. Imagen de queratoquiste con abundante ortoqueratina en la luz. Se destacan el epitelio fino, la unión epitelioconectiva lisa y la ausencia de infiltrados inflamatorios. C. El mismo caso anterior en una toma más cercana para apreciar el contenido queratínico del quiste.

años. En forma aislada se ha publicado su malignización.<sup>7</sup>

En alrededor del 5% de los casos el queratoquiste, por lo general múltiple, forma parte del síndrome del nevo de células basales.

El portador de esta afección presenta además de las lesiones osteolíticas maxilares, carcinomas basocelulares nevoides en diversas áreas de la piel, anomalías esqueléticas, como por ejemplo costilla bifida, protuberancia de los huesos del cráneo, escoliosis. Asimismo pueden registrarse alteraciones oculares y neurológicas.

El potencial recidivante en portadores de ese síndrome suele ser superior al evidenciado en casos en que el queratoquiste se presenta en forma aislada.<sup>8</sup>

#### QUISTE GINGIVAL DE LA INFANCIA (PERLAS DE EPSTEIN)

Quiste pequeño que surge de restos celulares epiteliales en la mucosa alveolar del infante.<sup>1</sup>

Su observación es infrecuente y es raro de observar después de los tres meses de vida. Aparecen como pequeños nódulos o elevaciones de 1 a 2 mm, de color blanquecino o amarillento. Habitualmente solitario, aunque en algunas oportunidades supera la unidad.

La ubicación preferencial es el maxilar superior, en especial sobre el reborde alveolar.<sup>2</sup>

No hay supremacía evidente en el hombre o la mujer. La entidad carece de trascendencia clínica ya que son asintomáticos y suelen desaparecer de modo espontáneo en los primeros meses de vida.

El examen clínico es el mejor método para su reconocimiento.

#### QUISTE GINGIVAL DE ADULTO

Quiste que se origina de remanentes epiteliales odontogénicos que involucra la gingiva de adultos (véase cap. 17).<sup>1</sup>

**Frecuencia:** representa menos del 0,5% de la totalidad de 1.852 quistes evaluados por Ackermann.<sup>2</sup>

**Edad:** se observa alrededor de la sexta década de vida.

**Sexo:** no hay supremacía del hombre o la mujer.

**Ubicación:** se observa preferentemente en el área bucal de los incisivos laterales, los caninos o los premolares del maxilar inferior, en la encía adherente o en la papila interdental.<sup>1</sup>

**Características clínicas:** son tumefacciones de alrededor de 0,5 cm de color rojizo o azulado, que producen escasa o nula sintomatología.

**Aspecto radiográfico:** en general el estudio radiográfico no aporta datos significativos. Sólo eventualmente puede observarse una sutil zona radiolúcida como resultado de la lisis superficial que el quiste puede producir en el lugar donde asienta.<sup>3</sup>

Por lo general de existir una pequeña usura ósea, es observada en el acto quirúrgico.



Fig. 28-9. Queratoquiste. Radiografía del ángulo mandibular del lado derecho con zona radiolúcida unilocular. No existió ningún acto quirúrgico que pudiera avalar la presencia de un quiste residual del tercer molar portador de un quiste dentígero.

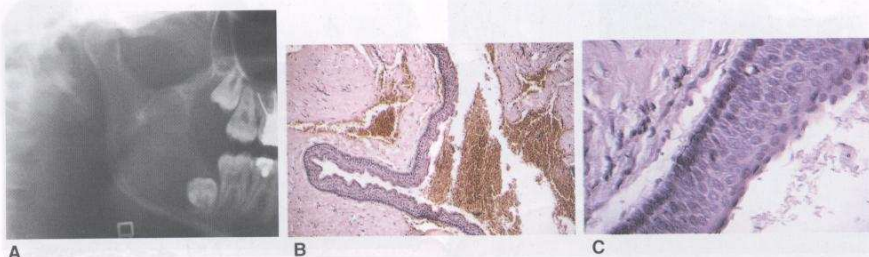


Fig. 25-10. Queratoquiste. A. El área radiolúcida que rodea el tercer molar se interpretó como quiste dentígero. El acto quirúrgico a través de la presencia de queratina y el examen anatomopatológico modificaron la presunción diagnóstica. B. Membrana quística con revestimiento epitelial de baja altura, paraqueratinizado, con unión epitelioconectiva lisa que se decola espontáneamente en varios focos. Conectivo fibrohistiocitario sin infiltrados inflamatorios. C. El mismo caso a mayor aumento permite apreciar el plano de corte epitelioconectivo, escamas queratinizadas en la luz, paraqueratosis en el sector apical del epitelio y regimentación de núcleos basales perpendiculares a la membrana basal.

### Aspecto radiográfico: se presenta como una zona radiolúcida en el sector apical del diente.

### QUISTE PERIODONTAL LATERAL

Quiste que se presenta en la cara lateral o entre las raíces de dientes vitales, originado en remanentes epiteliales odontogénicos, pero no como resultado de estímulos inflamatorios.<sup>1</sup>

Casi con seguridad se conoce a partir de 1950 cuando Mezrow<sup>2</sup> comunicó el primer caso con el nombre de quiste paradental.

La entidad en descripción se eliminó de la clasificación de quistes epiteliales que realizó la Organización Mundial de la Salud en el año 1972. Esta supresión se fundamentó en que la mayoría de los casos publicados como tales eran una forma rara de quiste odontogénico, relacionada posiblemente con el quiste primordial.<sup>3</sup> Veinte años después la misma entidad vuelve a insertarlo dentro de los quistes epiteliales de desarrollo de tipo odontogénico,<sup>1</sup> detalle que subraya lo cambiante que resulta la agrupación de las entidades patológicas.

**Frecuencia:** representa menos del 1% de la totalidad de los quistes maxilares.

**Edad:** se observa en personas adultas; en una revisión efectuada por Fantasia<sup>4</sup> sobre 46 casos el promedio fue de 40 años.

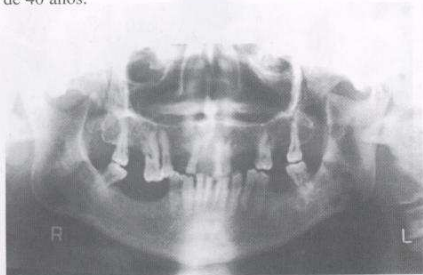


Fig. 28-11. Queratoquiste. La presencia de múltiples áreas radiolúcidas en una persona de 45 años permitió suponer la existencia de un ameloblastoma. Este diagnóstico radiográfico se modificó después de un estudio histológico.

**Ubicación:** aparece documentado con marcada preferencia entre los premolares inferiores o entre el primer premolar y el canino del mismo maxilar. Sólo alrededor del 25% se observa en otras zonas, en especial entre los premolares superiores.

**Características clínicas:** los dientes situados alrededor del quiste no se ven influidos por esta patología en su vitalidad. No debe confundirse con el quiste epitelial inflamatorio en su variante lateral, que se desarrolla en la desembocadura de una rama lateral del conducto radicular. En general es asintomático y se descubre en un examen radiográfico sistemático. Al colocar una sonda periodontal en el surco gingival no debe observarse ninguna comunicación con la entidad en descripción.

**Aspecto radiográfico:** la lesión presenta una zona osteolítica, homogénea y unicavitaria. Sus bordes suelen ser netos, rodeado a veces de una delgada cortical. El quiste posee un potencial de crecimiento limitado; ocasionalmente supera el centímetro de tamaño y separa las raíces dentarias. Su forma es circular u ovoides; se ubica preferentemente en la parte media de la raíz.

La cortical alveolar en la mayoría de los casos no pierde su integridad por la presencia del quiste.

Los corticales maxilares suelen ser normales, sólo en contadas ocasiones presentan expansión moderada. La literatura muestra casos bilaterales en forma ocasional (fig. 28-12).<sup>5-6</sup>

La recidiva es excepcional; la producción de un carcinoma nacido en un quiste periodontal lateral se ha mencionado en la literatura especializada.<sup>7</sup> El llamado quiste botriode sería una variante multicavitaria de la entidad en descripción, que posee un potencial recidivante y crecimiento mayores. Los pocos casos publicados corresponden a personas de alrededor de 50 años y afectan preferentemente al maxilar inferior.<sup>8-10</sup>

### QUISTE ODONTOGÉNICO GLANDULAR

Quiste originado en el área de los maxilares donde se forman los dientes, caracterizado por un revestimiento



A



B

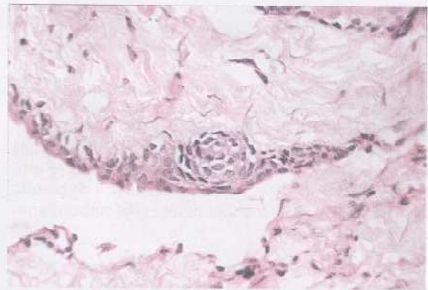
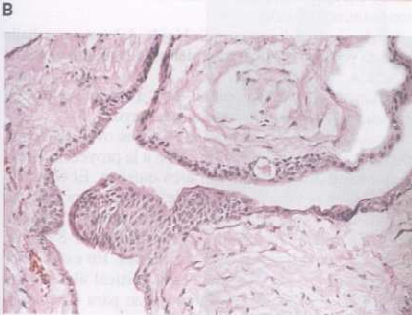
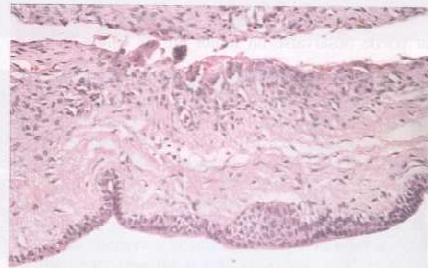
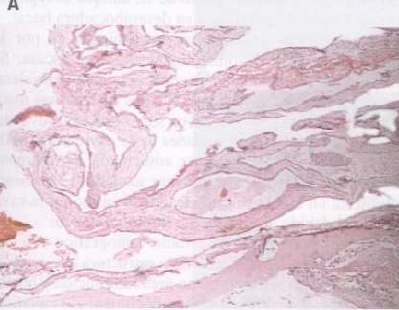


C

Fig. 28-12. C. suponer la existencia de múltiples cavidades eosinófilas. C. drico superficial y cas vinculadas a distintos n

epitelial c  
superficie  
existentes en  
En el a  
Patólogos





**Fig. 28-12.** Quiste periodontal lateral. **A.** Área radiolúcida unilocular de bordes bien definidos. La vitalidad pulpar de los dientes vecinos permitió suponer la existencia de ese quiste de desarrollo. **B.** HE  $\times 40$ : debajo de una trabécula ósea situada en el sector superior de la fotografía se aprecian múltiples cavidades quísticas revestidas por epitelio de baja altura, con engrosamientos focales, ocupados centralmente por material débilmente eosinófilo. **C.** HE  $\times 200$ : engrosamiento del epitelio que esboza disposición "molar". En otro sector se aprecia revestimiento con epitelio cilíndrico superficial. **D.** HE  $\times 200$ : epitelio quístico con engrosamiento "molar". Corion fibroso y en la profundidad presencia de células osteoclasticas vinculadas a su papel osteolítico en el proceso de crecimiento quístico. **E.** HE  $\times 400$ : la imagen de engrosamiento epitelial "molar" se repite a distintos niveles de la membrana quística. Destacamos que el corion es conjuntivo, sin infiltrados inflamatorios.

epitelial con células cuboides o columnares, tanto en la superficie como en las criptas o espacios quísticos que existen en el espesor del epitelio.<sup>1,2</sup>

En el año 1984 Gardner presentó en la reunión de Patólogos Orales en Holanda una variedad de quiste

odontológico productor de moco, que corresponde a la primera referencia de esa afección.<sup>3,4</sup>

Tres años más tarde Padayachee y Van Wyk<sup>5</sup> publican el primer estudio en la literatura odontológica con el nombre de quiste sialo-odontogénico.

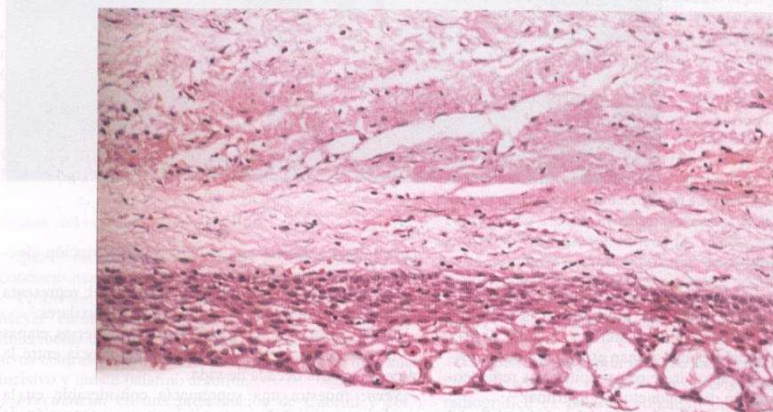
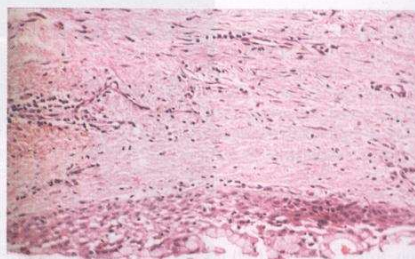
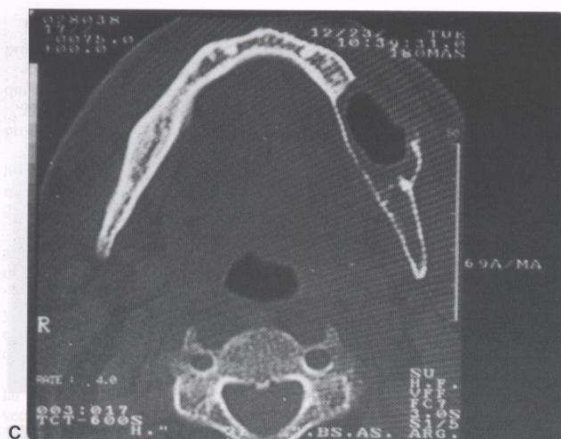


Fig. 28-13. (Cont.). C y D. La tomografía computarizada realizada en el plano basal y coronal ponen en evidencia la expansión y destrucción de la tabla externa e interna. Gentileza del doctor Arana (Argentina). E. HE  $\times 200$ : epitelio de cubierta quístico, estratificado con células cilíndricas muciparas en la superficie. Se observan estructuras glandulares revestidas por células cilíndricas, unidas con el epitelio de superficie. F. HE  $\times 200$ : otro sector de la membrana, con cavidades glandulares intraepiteliales, con epitelio de revestimiento aplanado. El resto del epitelio es de tipo pavimentoso.

(Continúa)

G

Fig. 28-13. inflamatorias. En la 1

Carac  
quelético  
confluye  
mejilla.

La de  
nasogen  
ginar ob  
nóstico,  
ral en al

A la p  
bierto p  
suele se  
casos co

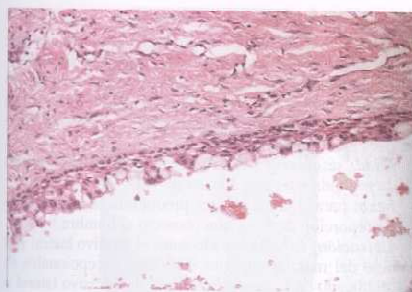
Aspect  
intrabuc  
suelen p

Fig. 28-1-  
con los in  
linizado s

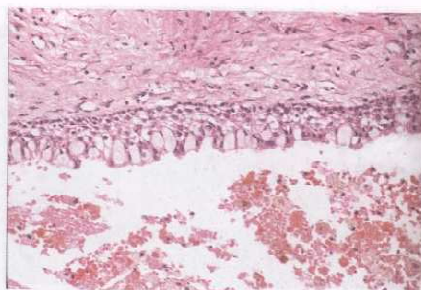


ografía com-  
sal y coronal  
destrucción  
leza del doc-  
epitelio de  
con células  
eis. Se esbo-  
as por cétu-  
lio de super-  
membrana,  
itiliales, con  
El resto del

(Continúa)



G



H

Fig. 28-13. (Cont.). G. HE  $\times 200$ : epitelio quístico de baja altura, con células cilíndricas superficiales. Unión epitelio-conectivo lisa, sin infiltrados inflamatorios significativos. H.  $\times 200$ : otra visión similar, con células mucíparas predominantemente superficiales, con células basales estratificadas. En la luz existe material fibrinoideo.

**Características clínicas:** se trata de un quiste extraesquelético, ubicado en los tejidos blandos en el sitio donde confluyen el ala de la nariz con el labio superior y la mejilla.

La deformación de esta área, la desaparición del surco nasogeniano y la elevación del piso nasal, que puede originar obstrucción respiratoria, son los pilares del diagnóstico, a los que se suma la particularidad de ser bilateral en alrededor del 10% de las presentaciones.<sup>4</sup>

A la palpación es ligeramente fluctuante y está recubierto por una mucosa de color normal, su crecimiento suele ser lento y limitado. Esporádicamente se publican casos con un desarrollo inusual.<sup>5</sup>

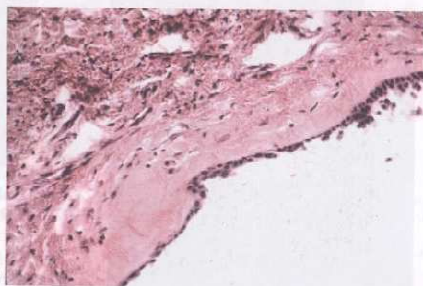
**Aspecto radiográfico:** las técnicas convencionales intrabucales con películas retroalveolares y oclusales suelen proveer escasa o nula información, en función de

la exigua participación del tejido óseo. No obstante se citan casos con discreta erosión de la superficie externa del maxilar en forma de plato playo debido a la presión ejercida por la entidad en descripción.<sup>6</sup> En algunas oportunidades la lisis ósea sólo se observa en el acto quirúrgico.

Con el objeto de estudiar su contenido y considerar sus límites, forma y tamaño se puede efectuar un estudio radiográfico contrastado. Para ello se procede a aspirar el líquido intraquístico y se introduce una cantidad de medio de contraste similar al líquido extraído, para efectuar estudios especialmente en el plano sagital y frontal.<sup>7,8</sup> Esta técnica ha sido prácticamente reemplazada por la tomografía computarizada, que pone en evidencia en forma excelente la depresión antes mencionada en cortes realizados en el plano axial y coronal (fig. 28-17).<sup>9</sup>



A



B

Fig. 28-14. Quiste del conducto palatino anterior. A. Radiografía periapical mostrando un área radiolúcida similar a un "corazón", no relacionada con los incisivos centrales superiores. B. Membrana quística con epitelio cilíndrico de uno o dos estratos celulares, apoyados sobre corion fibroblastizado sin infiltrado inflamatorio. Con frecuencia muestra epitelio respiratorio que no se ve en esta imagen.



Fig. 28-15. Quiste del conducto palatino anterior. Técnica oclusal sagital con incidencia perpendicular. La zona radiolúcida rodeada de una delgada cortical se halla ubicada por detrás de los dientes anterosuperiores.

### Quiste globulomaxilar

Quiste intraóseo del que previamente se pensaba que era un quiste fisurario originado en epitelio no odontogénico incluido en el sitio de fusión de los mamelones embrionarios globular, maxilar y frontonasal.<sup>1</sup>

La posibilidad de atrapamiento epitelial durante el desarrollo de la cara se ha puesto en duda por parte de prestigiosos investigadores. Para éstos se supone que una considerable cantidad de quistes publicados en libros y revistas especializadas, ubicados en la región del incisivo lateral y el canino superior pueden ser: quiste radicular originado principalmente en el primero de los dientes citados, queratoquiste, quiste residual o quiste periodontal lateral.<sup>1</sup> También se han citado mixoma, granuloma



Fig. 28-16. Quiste del conducto palatino anterior. Técnica oclusal sagital con incidencia oblicua. La imagen osteolítica unilocular es independiente de los dientes de la región.

gigantocelular central, ameloblastoma unicístico y tumor odontogénico adenomatoide. Fue descrito por primera vez por Thoma<sup>2</sup> en 1937 con una lesión fisuraria.

**Frecuencia:** es difícil de determinar por lo expresado precedentemente, no obstante se considera que sólo el 1,6% de los quistes maxilares pueden considerarse como quistes globulomaxilares.<sup>3</sup>

**Edad:** se observa por lo general en personas jóvenes de la segunda o tercera década de vida.

**Sexo:** para algunos autores predomina en la mujer, en una proporción de 4 a 1 con respecto al hombre.<sup>3</sup>

**Ubicación:** se halla situado entre el incisivo lateral y el canino del maxilar superior. En casos excepcionales se ha publicado en la región periapical del incisivo lateral o entre el incisivo lateral y el incisivo central.<sup>3-5</sup>

**Características clínicas:** en los primeros estadios no origina cambios significativos y suele identificarse en exámenes radiográficos sistemáticos. Si continúa su evolución produce deformación del área afectada con desaparición del surco nasogeniano. Los dientes pueden sufrir algún tipo de desplazamiento, aunque su vitalidad pulpar no se ve influida por el quiste. El dolor suele generarse en casos de infección; la mucosa bucal que lo tapiza suele ser de color normal.

Ocasionalmente se citan casos bilaterales.<sup>6</sup>

**Aspecto radiográfico:** se presenta como un área radiolúcida y homogénea.

El límite del quiste es neto; presenta por lo general un delgado halo radioopaco. El tamaño es de alrededor de 1 a 2 centímetros; aunque en la literatura se publican algunos casos voluminosos.

Posee al principio una forma redondeada u oval, luego presenta una disposición casi patognomónica de pera, con el sector más ancho del quiste dirigido en sentido cefálico; esta disposición se debe a que los dientes ofrecen más oposición al crecimiento que el tejido óseo vecino.

La cortical alveolar de los dientes contiguos suele estar ininterrumpida aunque se citan casos en que presenta solución de continuidad.<sup>7</sup>

La cortical externa puede hallarse desplazada; eventualmente se describen casos en que el quiste ocupa cavidades neumáticas lindantes (fig. 28-18).<sup>8,9</sup>

La posibilidad de recidiva es muy baja.<sup>3</sup> La formación de un ameloblastoma o de un carcinoma originados posiblemente en el quiste en formación se ha descrito raramente en la literatura odontológica.<sup>10,11</sup>

### Quiste mandibular medio

Quiste ubicado en la línea media del maxilar inferior, del que previamente se pensaba que derivaba del epitelio atrapado durante la fusión de los mamelones faciales embrionarios.<sup>1</sup>

Una proporción de entidades enunciadas como pertenecientes a ese grupo se trataban de quistes radiculares originados en los incisivos o queratoquistes odontogénicos. En otras ocasiones el área patológica se debía a un quiste traumático o a una cavidad estática.

Por ese motivo la teoría del atrapamiento epitelial ha sido puesta en duda por embriólogos y patólogos.<sup>2,3</sup>

Fig. 28-17. Tejidos blandos de la cavidad bucal.



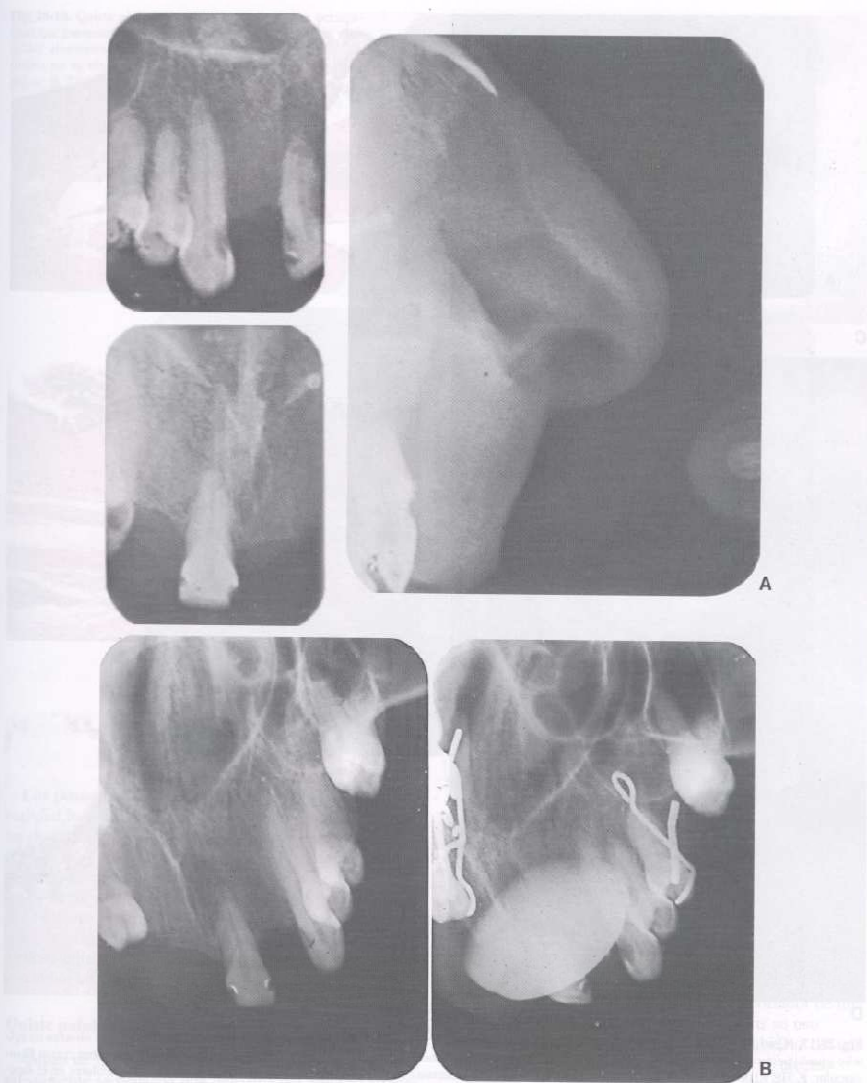


Fig. 28-17. Quiste nasolabial. A. Radiografía periapical y lateral sin evidencia de la patología. El examen clínico fue sugestivo de la lesión en los tejidos blandos. B. Técnica oclusal con incidencia oblicua que complementa el estudio anterior (izquierda). Con medio de contraste colocado dentro de la cavidad quística (derecha).

(Continúa)

que se observó al momento que la cirugía de los tejidos blandos se completó, la radiografía con la incidencia oblicua del quiste del maxilar palatino anteriormente, la cual degeneración quística de restos epiteliales atrapados en la línea de fusión de los procesos palatinos.

Los quistes y las cavidades vacías no se hallan afectados por los procedimientos.

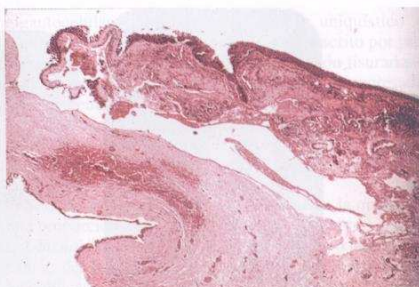


C

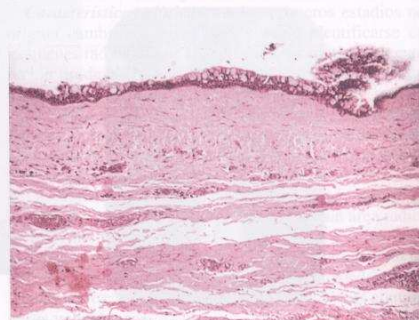


D

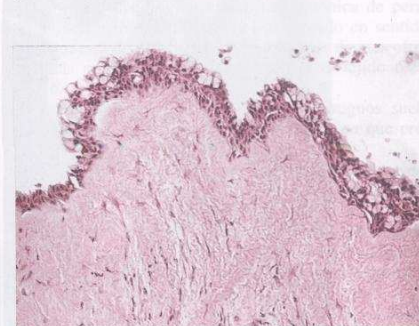
**Fig. 28-17. (Cont.) C y D.** Radiografías lateral y frontal, que muestran el tamaño y la forma del quiste. **E.** HE,  $\times 40$ : hacia abajo se observa un epitelio grueso perteneciente a fosa nasal. Hacia arriba se observa una membrana quística revestida por epitelio cilíndrico apoyado sobre corion fibrovascular. **F.** HE  $\times 100$ : revestimiento epitelial cilíndrico con células mucosas en su superficie. Corion hialinizado con luces vasculares en el espesor. En profundidad fibras musculares estriadas y tejido adiposo entre los fascículos. **G.** HE  $\times 200$ : visión más próxima de la membrana epitelial con frecuentes células mucosas.



E



F



G

**Fig. 28-18** cales que p  
ticales alv  
canino no  
pulpal. B.

Los p  
realidad  
lar de b  
periféri  
Su ta  
tros y s  
Los c  
no cor  
Dificiln  
expande

## Quiste

Quis  
previan  
do dura  
narios.<sup>1</sup>  
Numa  
gen fisu  
sentado  
posterie  
una deg  
en la lí



**Fig. 28-18.** Quiste globulomaxilar. **A.** Radiografías periapicales que presentan una zona radiolúcida piriforme. Las corticales alveolares de distal del incisivo lateral y mesial de canino no se observan. Ambos dientes presentan vitalidad pulpar. **B.** Técnicas oclusales que complementan el estudio.



Los pocos casos en que su existencia parece ser una realidad lo muestran como un área radiolúcida, unilocular de bordes nítidos, rodeado por una ligera esclerosis periférica.

Su tamaño no excede habitualmente los dos centímetros y su forma es redondeada u oval.

Los dientes vecinos presentan sus corticales alveolares no comprometidas por la entidad en descripción. Difícilmente originan cambios en la posición dentaria, ni expanden las corticales maxilares.<sup>4</sup>

#### Quiste palatino medio

Quiste de la línea media del maxilar superior del que previamente se pensaba que derivaba del epitelio atrapado durante la fusión de los mamelones faciales embrionarios.<sup>1</sup>

Numerosos investigadores han puesto en duda su origen fisurario al sostener que la mayoría de los casos presentados como la entidad del epígrafe eran la extensión posterior del quiste del conducto palatino anterior y no una degeneración quística de restos epiteliales ubicados en la línea de fusión de los procesos palatinos.

**Frecuencia:** resulta difícil de evaluar por lo expresado con anterioridad.

**Edad:** afecta por lo general a personas adultas.

**Sexo:** presenta ligero predominio en el hombre.

**Ubicación:** está situado en la línea media del maxilar superior a la altura de los premolares y molares, por detrás del conducto nasopalatino.

**Características clínicas:** la lesión en general es indolora y no suele alcanzar un tamaño considerable.

Cuando posee esta característica puede dificultar la deglución y la fonación, si el paciente es portador de una prótesis removible superior puede interferir su uso.

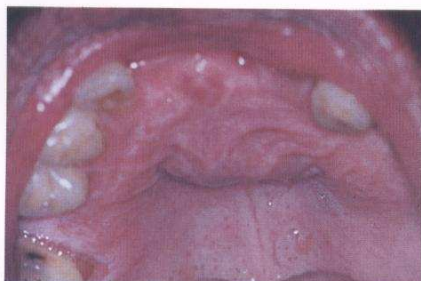
A la palpación es firme y se halla cubierto de una mucosa de color normal, que difícilmente se ulcera.

**Aspecto radiográfico:** se observa como una zona radiolúcida, rodeada a menudo por un área de esclerosis ósea.

El tamaño suele ser de 1 a 3 centímetros, aunque se citan casos de un desarrollo considerable.<sup>2</sup>

La forma del quiste es redonda u oval y siempre unilocular.

Los dientes y las cavidades vecinas no se hallan afectados, salvo excepciones.



A



B

**Fig. 28-19.** Quiste palatino medio. **A.** Fotografía clínica en la que se observa la independencia de la lesión con respecto a la desembocadura del conducto palatino anterior. Durante el acto quirúrgico se confirmó la falta de relación del quiste fisurario con el conducto palatino anterior. **B.** Radiografía periapical y oclusal que muestra el área radiolúcida por detrás del conducto palatino anterior.

El estudio radiográfico más utilizado, hasta la incorporación de la tomografía computarizada, fue la técnica oclusal realizada en el plano sagital con incidencia perpendicular (fig. 28-19).

El complemento con técnicas retroalveolares es importante para evaluar la posibilidad de la presencia de un quiste radicular que se desplazó hacia la línea media o de un quiste dentígero originado en un diente no erupcionado de la serie normal o supernumeraria.

En la actualidad la tomografía computarizada realizada en el plano basal y coronal posibilita documentar la falta de relación del quiste palatino medio con el conducto palatino anterior y excluir la posibilidad de hallarnos con un quiste originado en el canal incisivo.<sup>3</sup>

## QUISTES INFLAMATORIOS

### Quistes epiteliales inflamatorios

#### Quiste radicular

Se origina a partir de restos epiteliales ubicados en el ligamento periodontal, como consecuencia de una inflamación seguida de la muerte de la pulpa dentaria.<sup>4</sup>

**Frecuencia:** es el observado con mayor frecuencia de todos los quistes maxilares. Cabriní y col.<sup>2</sup> demostraron sobre un total de 527 quistes epiteliales que el quiste radicular correspondía al 53,9%.

**Edad:** se observa en personas adultas, en especial entre los 30 y los 40 años.<sup>2</sup>

**Sexo:** es más frecuente en el hombre que en la mujer.

**Ubicación:** se observa preferentemente en el maxilar superior en una proporción de alrededor de 1,7 a 1 con respecto al inferior.

Puede afectar cualquier diente con ligera supremacía del sector anterior del maxilar superior. Se citan algunos casos en que la entidad en descripción se relaciona con dientes temporarios, tratados con formocresol.<sup>3</sup>

Generalmente se sitúa en la región periapical; en raras ocasiones se observa en la porción lateral de la raíz como producto de un conducto lateral.

**Examen clínico:** se asocia con una pieza dentaria sin vitalidad. Puede ser asintomático y cuando posee pequeño tamaño es descubierto en un examen radiográfico habitual. Luego crece en forma lenta y si se desarrolla excesivamente deforma las facies del paciente; se presenta duro a la palpación.

**Aspecto radiográfico:** la estructura interna es osteolítica y homogénea. El límite es neto y liso, la cavidad se halla rodeada por lo general de una esclerosis ósea de características bien definidas, excepto casos de infección del quiste.

El tamaño es variable, desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros.

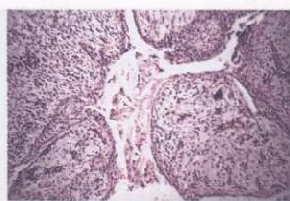
La forma suele ser esférica, aunque cuando algún elemento óseo o dentario le ofrece resistencia pierde su forma circular y se adapta a la obstrucción hallada. Casi



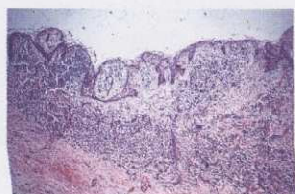
Fig. 28-20. Quiste radicular. A. Película oclusal del maxilar superior con incidencia oblicua, con un resto radicular perteneciente al incisivo lateral. Presenta un área radiolúcida unicavitaria que originó la desaparición de la cortical del piso de la fosa nasal. B. Epitelio escamoso de espesor variable, tejido de granulación e infiltrado inflamatorio. C. Quiste inflamatorio apical completamente desarrollado, con epitelio que se profundiza en el corion donde se aprecian infiltrados densos linfoplasmocitarios.



A



B



C

invariably es unilocular, la posibilidad de presentarse en forma multilocular es rara.<sup>4</sup>

Cuando el quiste adquiere un considerable tamaño suele rechazar el conducto dentario inferior hasta las proximidades de la basal maxilar.<sup>5</sup>

Las corticales del área afectada pueden aparecer rechazadas y adelgazadas, a veces en forma notoria.

Los dientes vecinos al quiste pueden ser desplazados y la reabsorción radicular no es habitual (figs. 28-20 a 28-25).

#### Quiste residual

Por lo general es producto de un quiste radicular que permanece retenido en el maxilar luego de la extracción del diente asociado.

Esta posibilidad suele observarse cuando la extracción dentaria no fue precedida por un estudio radiográfico (figs. 28-26 a 28-29).

La frecuencia es del 23,7% de los quistes epiteliales y su edad promedio de observación es de alrededor de 10 años más tarde que el radicular.<sup>2</sup>

Las características clínico-radiográficas son similares a las del quiste que lo origina, pero en este último elemento diagnóstico sin la presencia dentaria.

#### Quiste paradental

Quiste ubicado cerca del margen cervical de una raíz, originado como consecuencia de un proceso inflamatorio en una bolsa periodontal.<sup>1</sup>

La primera descripción de la entidad fue realizada por Main<sup>2</sup> en el año 1970 en una clasificación de quistes epiteliales, con la denominación de quiste colateral inflamatorio. Este autor justificó su inserción en la observación posquirúrgica de terceros molares inferiores semirretenidos que mostraban masas de apariencia quística, adheridas a la superficie radicular.

La primera serie significativa con una minuciosa descripción histopatológica fue presentada por Craig<sup>3</sup> al publicar 49 casos con la denominación de quiste paradental; por ese motivo algunos autores han propuesto su designación como quiste de Craig.

**Frecuencia:** en una revisión de 1.852 quistes maxilares se determinó que se observa en el 3% de éstos.<sup>4</sup>

**Edad:** la mayoría de los pacientes se encuentran en la tercera década de vida.

**Sexo:** posee predisposición del hombre.

**Ubicación:** se asocia por lo general con la cara bucal o distal de los molares inferiores, en especial del tercero, que se hallan parcialmente erupcionados. De los ocho casos presentados por Main,<sup>2</sup> siete se relacionaban con el último diente mencionado y uno con el canino superior.

**Características clínicas:** la mayoría de los pacientes relatan sintomatología relacionada con la pericoronaritis crónica.

El dolor, la tumefacción e incluso la eliminación de contenido purulento a través de la bolsa periodontal se observan con cierta frecuencia.

El diente involucrado posee vitalidad.

**Aspecto radiográfico:** el quiste origina un área osteolítica que cuando afecta la cara distal del tercer molar es de fácil identificación.

El diagnóstico diferencial deberá realizarse con el quiste dentígero de ubicación lateral, sin olvidar que esta entidad se inserta en el cuello dentario y abarca la corona, no la raíz. Cuando se sitúa en las proximidades del ápice deberá excluirse el quiste radicular; la vitalidad pulpar y la posible observación de la cortical alveolar y del espacio periodontal son fundamentales en la diferenciación.

El margen suele ser neto con un borde esclerótico de pequeño espesor. El tamaño es habitualmente de 1 a 2 centímetros de diámetro y su forma redondeada u oval.

Su ubicación en la cara distal del primer o segundo molar puede determinar el desplazamiento del gemelo del diente ubicado por detrás.



Fig. 28-21. Quiste radicular. Área radiolúcida relacionada con un incisivo lateral superior. Antecedente de traumatismo regional acaecido 5 años antes del estudio.

Stoneman y Worth<sup>5</sup> describieron el denominado quiste bucal mandibular infectado, como una variante del quiste paradental que se observa sobre todo en niños de 6 a 12 años, relacionado principalmente con el primer molar inferior en vías de erupción.



Fig. 28-22. Quiste radicular. La zona radiolúcida relacionada con el incisivo lateral superior una acrolisis radicular.



Fig. 28-23. Quiste radicular. Área radiolúcida piriforme entre el incisivo lateral y el canino superior. El primero de los dientes citados no presenta vitalidad pulpar por lo que se desestimó la presencia de un quiste globulomaxilar.

La localización señalada es casi una constante a tal punto que Pomura y col.<sup>6</sup> lo designan como quiste de bifurcación bucal; en algunas ocasiones se desplaza en sentido caudal para ubicarse alrededor de los ápices, donde simula un quiste radicular (fig. 28-30).

**Aspecto radiográfico:** se observa con características similares al quiste paradental en lo relacionado con su estructura interna, límites, tamaño y forma. Las estructuras regionales como por ejemplo la cortical maxilar se halla rechazada y presenta en alrededor del 70% de los casos una reacción perióstica, por lo general en forma de hoja de cebolla.<sup>6</sup>

La basal del maxilar inferior difícilmente se halla rechazada ni destruida por la lesión, aunque se citan casos en que se presenta adelgazada.<sup>7</sup>

La localización señalada es casi una constante a tal punto que Pomura y col.<sup>6</sup> lo designan como quiste de bifurcación bucal; en algunas ocasiones se desplaza en sentido caudal para ubicarse alrededor de los ápices, donde simula un quiste radicular (fig. 28-30).

## QUISTES NO EPITELIALES (SEUDOQUISTES)

### Quiste óseo aneurismático

Lesión intraósea benigna caracterizada por la presencia de espacios llenos de sangre de tamaño variado, asociados con un tejido fibroblástico que contiene células gigantes multinucleadas y sustancia osteoide.<sup>1</sup>

Fig. 28-24. Quiste radicular. Área radiolúcida relacionada con el incisivo lateral superior.

La C  
plásica  
Fuer  
entidad  
cas pro  
te fue  
1950.  
Frec  
sólo re  
óseos a  
Edu  
jóvene  
afectar  
Sexe  
de obs  
Ubic  
aunque  
gos, en  
bral. O  
tilla, el  
pie y la  
A ni  
el supe  
caso en  
1958.





Fig. 28-24. Quiste radicular. Pequeño resto radicular con zona radiolúcida periapical que produjo anestesia del labio inferior.



Fig. 28-25. Quiste radicular. Diente invaginado en el incisivo lateral en forma de tonel que originó una zona radiolúcida voluminosa.

La OMS lo ubica dentro de las lesiones óseas no neoplásicas en su listado de 1992.

Fueron Jaffe y Lichtenstein<sup>2</sup> los que describieron la entidad en estudio como una patología con características propias. El término con que se lo conoce actualmente fue incorporado por los mismos autores en el año 1950.

**Frecuencia:** es extremadamente raro, a nivel maxilar sólo representa el 1,3% de la totalidad de los quistes óseos aneurismáticos.<sup>3</sup>

**Edad:** aparece en general en adolescentes y adultos jóvenes. El 78% de los 134 casos evaluados por Dahlin<sup>1</sup> afectaron a personas menores de 20 años.

**Sexo:** para algunos autores existe un leve predominio de observación en la mujer.

**Ubicación:** puede afectar cualquier sector esquelético, aunque por lo menos el 50% se sitúa en los huesos largos, en especial en su metáfisis y en la columna vertebral. Otras localizaciones pueden ser la clavícula, la costilla, el esternón, el omóplato, el cráneo, los huesos del pie y la mano.

A nivel maxilar es más frecuente en el inferior que en el superior, especialmente en el área posterior. El primer caso en el hueso fue publicado por Bernier y Bhaskar<sup>4</sup> en 1958.

**Características clínicas:** el primer síntoma de esta lesión suele ser un agrandamiento progresivo de la zona afectada. Los pacientes narran dolor que se exagera con el desplazamiento; la patología crece a veces en forma vertiginosa, es sensible a la presión y de consistencia firme. La mucosa que cubre la lesión suele ser normal, cuando ésta se mantiene dentro del hueso.

A menudo hay una anamnesis de trauma, que precede al desarrollo del quiste.



Fig. 28-26. Quiste radicular. Radiografía periapical con área radiolúcida. El paciente presenta ligero rechazo de la cortical externa del maxilar inferior.



Fig. 28-27. Quiste residual. Radiografía panorámica con zona radiolúcida homogénea y cortical envolvente en toda la periferia.

**Aspecto radiográfico:** no presenta características que permitan identificarlo en forma concluyente, incluso en diversas ocasiones induce a confusión por asemejarse a otras entidades patológicas, como por ejemplo algunas neoplasias óseas malignas.

Se observa como una lesión radiolúcida en cuyo seno es posible hallar una fina trabeculación, que suele ser más notoria en la periferia de ella.<sup>5</sup>

El límite de la lesión suele ser preciso, en los casos en que la cortical maxilar se halla íntegra.

El tamaño suele ser voluminoso; se presenta como una lesión excéntrica y a menudo unilateral.<sup>6</sup>

La forma observada con mayor frecuencia es la multilocular y por su aspecto similar a las "pompas de jabón" o "panal de abeja" puede asemejarse a diversas entidades patológicas con esas características.<sup>7</sup> Eventualmente se presenta como una sola cavidad.

Produce en casos avanzados una notable dilatación o abombamiento de la cortical maxilar similar a un "globo o cáscara de huevo" característica que se ha denominado "soplo o soplido subperióstico" (fig. 28-31). Más tarde la lesión parece estallar como consecuencia de la desintegración de esta capa cortical;<sup>8</sup> en estas circunstancias se pone en contacto con los tejidos blandos adyacentes. Los dientes vecinos pueden desplazarse hacia sitios alejados de su ubicación normal. Asimismo pueden presentar



Fig. 28-28. Quiste residual. Radiografía panorámica con tubo endobucal. El área de menor resistencia motivada por la lesión quística determinó la presencia de una fractura ósea.



Fig. 28-29. Quiste residual y quiste dentígero. Paciente desdentado total que concurre para la confección de prótesis completa. Se descubre radiográficamente la presencia de las dos entidades patológicas.

reabsorciones radiculares que si son considerables justifican la movilidad dentaria.<sup>9</sup>

Las cavidades vecinas como por ejemplo el seno maxilar o las fosas nasales pueden ser ocupadas por el avance de la lesión, en estos casos la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética son utilizadas con frecuencia (figs. 28-32 y 28-33). En un número considerable de ocasiones la lesión es simultánea con otras patologías benignas como por ejemplo la displasia fibrosa, el ameloblastoma, el hiperparatiroidismo, el fibroma cementificante, el osteoblastoma, el granuloma gigante celular, el quiste óseo traumático, el fibromixoma.<sup>10-13</sup>

La recidiva se ha publicado en forma ocasional, igualmente sucede con su malignización.<sup>14,15</sup>

### Quiste óseo solitario

Quiste intraóseo que posee un fino revestimiento de tejido conectivo sin epitelio.<sup>1</sup>

También se lo denomina quiste óseo traumático, hemorrágico, simple, por extravasación y unicameral.

Parece haber sido descrito por primera vez por Virchow en 1876;<sup>2</sup> a nivel maxilar le corresponde la prioridad a Lucas<sup>3</sup> en 1929.

**Frecuencia:** en un análisis de quistes epiteliales no odontogénicos y no epiteliales (seudoquistes) ubicados en los maxilares, sobre un total de 270 casos se hallaron 35 de la entidad en descripción, lo que determina un total de 12.96%.<sup>4</sup>

**Edad:** se observa con notoria frecuencia en la segunda década de vida, su documentación después de los 25 años no es usual.

**Sexo:** para algunas estadísticas es más frecuente en el hombre.

**Ubicación:** se observa con mayor asiduidad en los huesos largos especialmente en la zona metafisiaria del fémur, el peroné, la tibia, el húmero, el cúbito. También se ha citado en la pelvis, la escápula y el calcáneo.

A nivel maxilar es más observada en la rama horizontal del maxilar inferior y en la sínfisis. Sólo esporádicamente se documenta en el maxilar superior y el hueso malar.<sup>5</sup> Se citan algunos casos de observación bilateral.<sup>6</sup>

Fig. 28-30. Radiografía panorámica. El diagnóstico es de quiste óseo solitario.

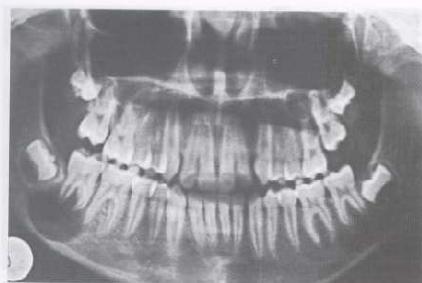
**Características:** suele ser de tamaño variable. Ocasionalmente puede ser palpable, donde se produce un problema de diagnóstico diferencial.

**Aspecto radiográfico:** se observa como una lesión radiolúcida excéntrica, con bordes bien definidos, que puede ser unipolilobulada o multilobulada.

El tamaño puede ser variable.

La forma puede ser oval, redonda o irregular. Se observa con mayor frecuencia en la zona metafisiaria del fémur, el peroné, la tibia, el húmero, el cúbito. También se ha citado en la pelvis, la escápula y el calcáneo.





A



B



C

Fig. 28-30. Quiste paradental. A. Radiografía panorámica con área radiolúcida en el segundo molar inferior derecho que simula un quiste radicular. El diente afectado presenta vitalidad pulpar. B. Radiografía periapical que complementa el estudio anterior. C. La técnica oclusal pone en evidencia una reacción perióstica en forma de "hoja de cebolla".

**Características clínicas:** en numerosas ocasiones suele descubrirse durante un examen radiográfico habitual. Ocasionalmente origina una deformación maxilar, poco significativa que se desarrolla con lentitud, dura a la palpación en general indolora. Los dientes de la región donde se ubica el quiste suelen tener vitalidad, salvo una problemática dentaria. Con cierta asiduidad surge del interrogatorio del paciente un antecedente traumático, más específicamente en los quistes ubicados en el sector ántero inferior. La mucosa no presenta cambios de color.

**Aspecto radiográfico:** se presenta como un área radiolúcida en general homogénea. Sus bordes en algunas ocasiones son netos y lisos, la esclerosis pericavitaria, de existir, es de escasa magnitud. Este detalle suele ser una diferencia con respecto a lesiones quísticas de tipo epitelial tanto de desarrollo como inflamatorias.

El tamaño es variable, en general posee de uno a cuatro centímetros, aunque en ocasiones es mayor.<sup>7</sup>

La forma, casi invariablemente unicavitaria, suele ser disímil según la zona donde se ubica. En el sector anterior predomina la figura oval o esférica. Cuando se ubica en el sector de premolares o molares suele propagarse hacia la región cervical de los dientes en forma similar a "dedos de guante" o "dientes de sierra" entre las raíces dentarias. Esta disposición parece ser distintiva del quiste en descripción, que se ubica de manera casi invariable por encima del conducto dentario.

En general los dientes vecinos no presentan alteraciones en la cortical alveolar, desplazamiento ni reabsorciones motivadas por la entidad en descripción.<sup>8</sup>

Las corticales maxilares no suelen presentar modificaciones debido a que el quiste se distribuye de preferencia en el tejido esponjoso.

Ocasionalmente se citan desplazamientos, en general, poco significativos de la tabla interna o externa.

El aspecto de "trabécula caída" puede observarse en la estructura interna de algunos quistes, especialmente ubicados en los huesos largos, como producto de la existencia de un fragmento óseo desprendido de las paredes del mismo (figs. 28-34 a 28-38).<sup>9</sup>

El quiste óseo solitario coexiste en ocasiones con otras entidades como por ejemplo displasia fibrosa, osteoblastoma, displasia florida cemento-óssea.

La recidiva se ha mencionado en forma ocasional.<sup>10,11</sup>

#### Defecto óseo estático

Para la mayoría de los autores es un defecto congénito en el cual un lóbulo de una de las glándulas salivales mayores, especialmente la submaxilar, es atrapado por

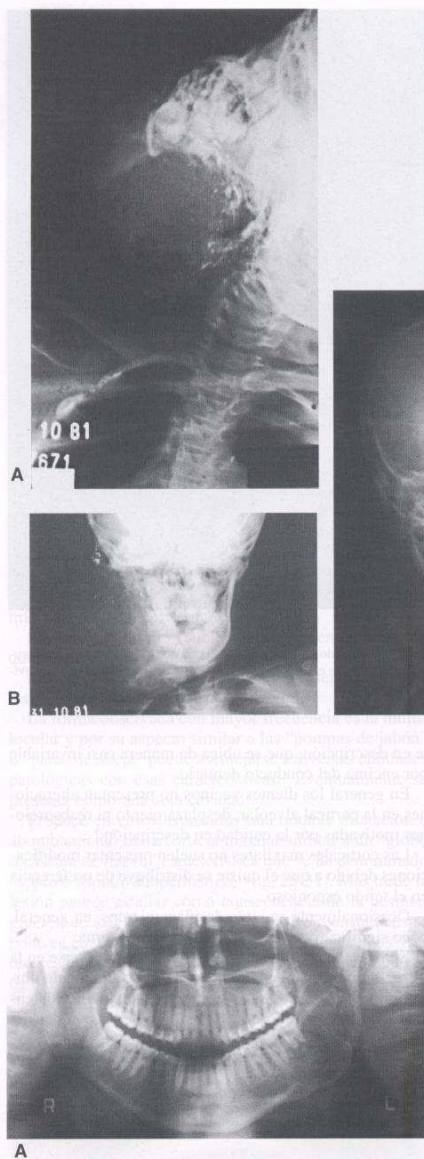


Fig. 28-32. Quiste óseo aneurismático. A. Área radiolúcida multilocular que abarca la casi totalidad de la rama ascendente y parte de la rama horizontal de un joven de 25 años. Existe expansión y adelgazamiento de la basal del lado izquierdo. B. Tejido fibrocelular que alberga células gigantes de tipo osteoclasticas dispuestas alrededor de grandes senos vasculares no revestidos por endotelio. Hemorragia intersticial reciente y antigua. Hacia uno de los extremos se aprecian trabéculas óseas reactivas.

Fig. 28-31. Quiste óseo aneurismático. A. Técnica lateral en la que se observa una gran área osteolítica que deforma considerablemente el maxilar inferior. Obsérvense las trabéculas óseas en el área distal del pseudoquiste. B. La incidencia frontal muestra la expansión maxilar y la destrucción de la tabla externa que puso en contacto la lesión con las partes blandas vecinas. C. Posoperatorio mediato que muestra normalidad en el área afectada.

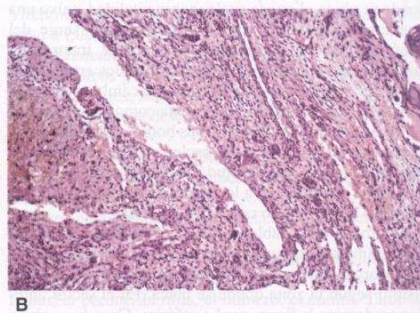


Fig. 28-33. Radiografía. Área radiolúcida multilocular que abarca la casi totalidad de la rama ascendente y parte de la rama horizontal de un joven de 25 años.

Fig. 28-34. Radiografía. Área radiolúcida multilocular que abarca la casi totalidad de la rama ascendente y parte de la rama horizontal de un joven de 25 años.

el hueso gico.

En c quiste ó los den de los n

Posee tica, idi ósea ma hernia d

Tambl Stafne<sup>2</sup> pia por ción de

Freec persona que pos



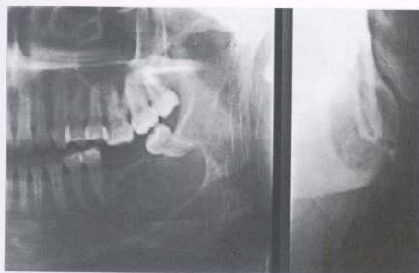


Fig. 28-33. Quiste óseo aneurismático. Lesión osteolítica ubicada en las proximidades del ángulo mandibular izquierdo que desplazó al molar vecino; obsérvese la proyección del hueso hioides en la técnica panorámica. La incidencia frontal evidencia el rechazo de la cortical interna y externa del maxilar afectado.

el hueso maxilar inferior durante el desarrollo embriológico.

En clasificaciones anteriores formaba parte, con el quiste óseo aneurismático y el quiste óseo traumático, de los denominados quistes no epiteliales o pseudoquistes de los maxilares.<sup>1</sup>

Posee rica sinonimia, como por ejemplo cavidad estática, idiopática, mandíbulo-lingual o latente; depresión ósea mandibular; defecto de glándula salival o aberrante, hernia de glándula salival.

También se lo conoce con el nombre de cavidad de Stafne<sup>2</sup> por haber sido reconocida como una entidad propia por ese investigador en 1942, mediante la presentación de 35 casos en 34 pacientes.

**Frecuencia:** se observa en alrededor del 0,4% de las personas. El uso intensivo de la radiografía panorámica, que posibilita observar áreas poco abarcadas por la técnica



Fig. 28-34. Quiste óseo solitario. A. Lesión radiolúcida que se insinúa entre los premolares del maxilar inferior, rodeada de una delicada cortical en el sector anterior. El paciente narra un accidente deportivo a nivel del área afectada. B. La radiografía panorámica complementa el estudio anterior al permitir observar su relación con la basal del maxilar inferior.

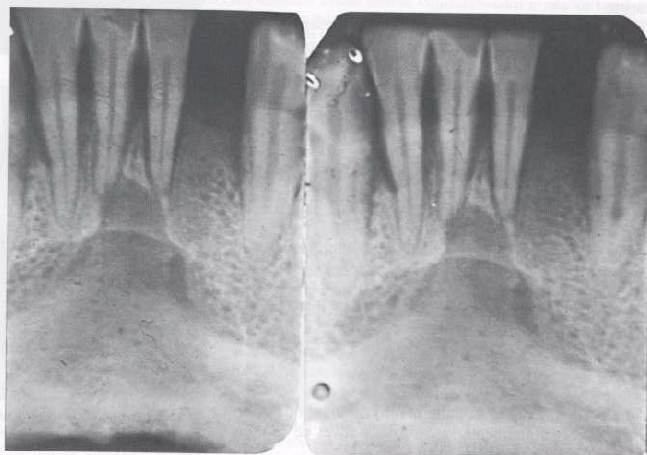


Fig. 28-35. Quiste óseo solitario. Radiografía periapical con área radiolúcida unilocular. Antecedente de traumatismo en el mentón 5 años antes del estudio radiográfico.



Fig. 28-36. Quiste óseo solitario. Imagen radiolúcida en el sector anterior inferior, sólo se observa una delicada cortical en la parte superior de la cavidad. Los dientes vecinos poseen vitalidad pulpar.

ca convencional intrabucal, ha posibilitado aumentar su documentación.

**Edad:** se observa en la mayoría de los casos en personas adultas de alrededor de 50 años.

**Sexo:** existe una notoria supremacía del sexo masculino, sin una explicación científica irrefutable. De la casuística de Stafne<sup>2</sup> sobre 34 pacientes estudiados 28 eran hombres.

**Ubicación:** el defecto puede abarcar cualquiera de las tres glándulas salivales mayores, pero su observación en la glándula sublingual y parótida es mucho menos frecuente.

Por lo tanto, las características del defecto se relacionarán en este capítulo con la glándula submaxilar. Se ubica por debajo del conducto dentario inferior a la altura de los molares y origina la depresión en la tabla lingual.

Los casos bilaterales se han citado en forma infrecuente.<sup>3</sup>

**Características clínicas:** en general no presentan alternativas que justifiquen la consulta, en la mayoría de los casos su detección es casual al realizar un estudio radiográfico de la zona donde se ubica, por otros motivos.

**Aspecto radiográfico:** presenta características muy sugestivas.

La estructura interna de la lesión es intensamente radiolúcida y homogénea. El límite es bien definido y está constituido por una gruesa cortical que representa el acompañamiento que realiza la tabla interna del maxilar inferior alrededor del defecto.

En otras ocasiones la lesión interrumpe la continuidad del borde de la basal y forma una verdadera muesca.

El tamaño es de alrededor de un centímetro, en forma excepcional se han presentado casos que abarca un área mucho mayor.<sup>4</sup>

La forma del defecto estático es por lo general circular u oval;<sup>5</sup> los dientes y su cortical alveolar no se relacionan con él.

La cortical externa se halla dentro de los límites normales, excepcionalmente se observa a nivel de la tabla externa algún grado de rechazo.<sup>6</sup>

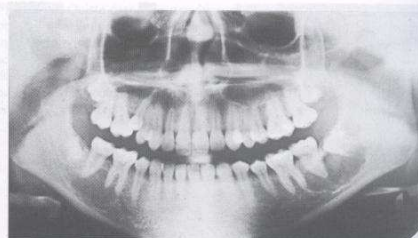
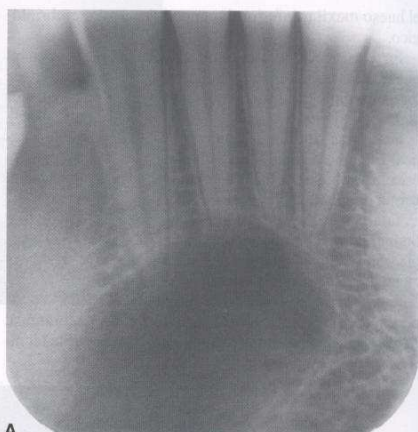
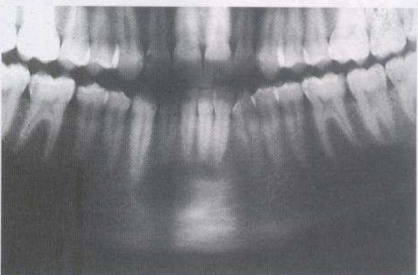


Fig. 28-37. Quiste óseo solitario. Radiografía panorámica con áreas radiolúcidas bilaterales en el maxilar inferior.



A



B

Fig. 28-38. Quiste óseo solitario. A. Radiografía periapical que muestra un área radiolúcida independiente de las corticales alveolares. Vitalidad pulpar normal. B. La radiografía panorámica posibilita estudiar su falta de relación con la basal del maxilar inferior.

A

B

Fig. 28-39. Radiografía periapical que muestra un quiste óseo solitario. El conducto dentario está normalizado a la altura de la tabla lingual.

Fig. 28-40. Radiografía panorámica que muestra un quiste óseo solitario. Se observa una depresión en la tabla lingual y una proyección parcial.

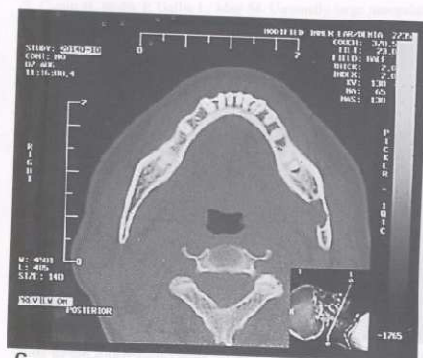




A



B



C



D

Fig. 28-39. Defecto óseo estático. A. Radiografía periapical realizada para la evaluación de los molares inferiores que permitió descubrir un área radiolúcida por debajo del segundo molar. B. La radiografía panorámica complementa el estudio anterior. Posibilita estudiar su relación con el conducto dentario inferior y con la basal del maxilar. La cortical que rodea a la cavidad es más evidente en la región superior. C. Tomografía computarizada realizada en el plano coronal con ventana ósea pone de manifiesto una imagen de partes blandas en el interior del defecto. No existe reclusión de la tabla externa. D. Tomografía computarizada efectuada en el plano coronal que complementa el estudio anterior.



Fig. 28-40. Defecto óseo estático. Área radiolúcida homogénea observada en una radiografía periapical de borde neto y forma oval que se proyecta parcialmente sobre el conducto dentario inferior.

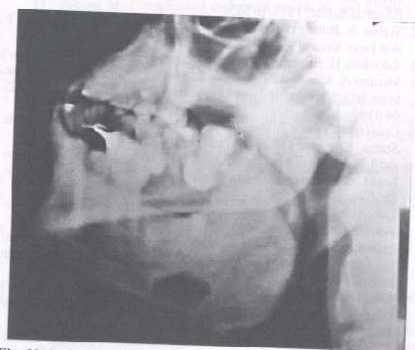


Fig. 28-41. Defecto óseo estático. Técnica lateral con incidencia oblicua que muestra la ubicación preferencial de la cavidad y su relación con la basal del maxilar inferior.



Fig. 28-42. Defecto óseo estático. Lesión característica por su ubicación, hallada en un hombre de 65 años en un examen radiográfico realizado por razones protésicas.

El conducto dentario inferior sigue su curso normal, aunque se citan casos de ligero desplazamiento de la cortical inferior (figs. 28-39 a 28-42).

La sialadenografía se ha utilizado para poner en evidencia, en algunas ocasiones, un fino conducto impregnado en el medio de contraste utilizado, que se dirige hacia el defecto.<sup>7</sup>

El advenimiento de la tomografía computarizada<sup>8</sup> y de la resonancia magnética<sup>9</sup> ha posibilitado un estudio imagenológico de inigualable calidad.

Philipsen y col.<sup>10</sup> publicaron una impecable revisión de 593 casos de esta singular afección.

## REFERENCIAS

### Defecto óseo estático

- Gorlin R, Goldman H. 1ª edición. Patología Oral. Barcelona: Editorial Salvat; 1973. p. 515.
- Stafine E. Bone cavities situated near the angle of the mandible. J Am Dent Assoc 1969;1942; 29:1942.
- Sakashita H. Bilateral static bone defect. Oral Surg; 81:380-1996.
- Mizuno A, Kawabata T, Nakano Y, Motegi K. Lingual mandibular bone defect-idiopathic bone cavity. Int J Oral Maxillofac Surg; 12: 64-1983.
- Ceccotti E, Yasnig F, Mari A, Villamonte S. Defecto mandibular de Stafine. Rev Asoc Odontol Argent 1998; 86:219.
- Ariji E, Fujiwara M, Tabata O. Stafine's bone cavity: Classification based on outline and content determined by computed tomography. Oral Surg 1993; 76:375.
- Luberti R. Quiste óseo estático. Revisión bibliográfica y presentación de 10 casos. Rev Asoc Odontol Argent 1979; 67:677.
- Lubieniecka E, Subiran B, Fernández L. Depresión ósea mandibular. Estudio realizado mediante tomografía computarizada con un software dental. Archivos odontostomatología 2003; 19:616.
- Graham R, Duncan K, Needham G. The appearance of Stafine's idiopathic bone cavity in magnetic resonance imaging. Dentomaxillo Radiol 1997; 26:74.
- Philipsen H, Takata T, Reighart P, Sato S, Suie Y. Lingual and buccal mandibular bone depressions: A review based on 583 cases from a world-wide literature survey including 69 new cases from Japan. Dentomaxillofac Radiol 2002; 31:281.

### Quiste dentígero

- Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra: OMS 1972; p. 41.
- Cabrini R, Barros R, Albano H. Cysts of the jaws: A statistical analysis. J Oral Surg 1970; 28:485.
- Kusukawa J, et al. Dentigerous cyst associated with deciduous tooth Oral Surg 1992; 73:415.
- Boyczuk M, Berger J, Lazow S. Identifying a deciduous cyst. J Am Dent Assoc 1995; 126:643.
- Lustmann L, Bodner L. Dentigerous cysts associated with supernumerary teeth. Int J Oral Maxillofac Surg 1988; 17:100.
- Carreño E, Raunich C. Quiste dentígero. Rev Circ Argent Odontol 1996; 23:8.
- Juárez R, Lucas G, Lucas O. Quiste dentígero: Nuevos conceptos sobre su etiopatogenia. Rev Asoc Odontol Argent 2000; 88:475.
- Dley T, Wysocki G. The small dentigerous cyst. A diagnostic dilemma. Oral Surg 1995; 79:77.
- Thoma K. The circumferential dentigerous cyst. Oral Surg 1964; 18:368.
- Struthers P, Shear M. Root resorption by ameloblastoma and cysts of the jaws. Int J Oral Surg 1976; 5:128.
- Reichart P, Philipsen H. Atlas de Patología Oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Masson 2000; p. 210.

### Quiste erupción

- Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra: OMS; 1972; p. 41.
- Aguilo L, Cibrian R, Bagan J. Eruption cysts: A retrospective clinical study of 36 cases. ASDC J Dent Child 1998; 65:102.
- Anderson R. Eruption cysts: A retrograde study. J Dent Child 1990; 57:124.
- Lobos N. Quiste de los maxilares. Anuario Soc Radiología Oral y Maxilofacial Chile 2003; 6:26.

### Queratoquiste

- Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2ª ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag 1992; p. 35.
- Robinson H. Classification of cysts of the jaws. Am J Orthod Oral Surg 1945; 31:370.
- Brannon R. The odontogenic keratocyst: A clinicopathological study of 312 cases. Oral Surg 1976; 42:54.
- Borello E. Queratoquiste. Revisión bibliográfica y presentación de 20 casos. Trib Odontol 1976; 40:226.
- Álvarez A, Smerilli A, Torres M, Valdez Irugas J. Queratoquiste de maxilar superior en niños. Actual Odontol 1980; 3:55.
- Cohen B, Kramer I. Fundamentos científicos de odontología. 1ª ed. Barcelona: Editorial Salvat; 1981. p. 305.
- Areen R, Mc Clatchey K, Baker H. Squamous cell carcinoma developing in an odontogenic keratocyst. Arch Otolaryngol 1981; 107:568.
- Domínguez F, Keszler A. Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevus basal cell carcinoma syndrome. J Oral Pathol 1988; 17:39.

### Quiste gingival de la infancia

- Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours 2ª ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992; p. 37.
- Cataldo E, Berkman M. Cysts of the oral mucosa in newborns. Am J Dis Child 1968; 116:44.

### Quiste gingival del adulto

- Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours 2ª ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 37.

- Ackermann pathol
- Bell C, Assoc

### Quiste p

- Kramer togeni 37.
- Mezro 1950;
- Pindbo quiste 1972.
- Fantas Oral S
- Legum Period
- Farma ging.
- Baker in la
- De Sc Botryc 28:275
- Greer gical
- Maxill
- Gurrol lysis o

### Quiste a

- Kramer togeni 38.
- Donado p. 579.
- Pilloni Estudio Oral 20
- Langlail 1ª ed. B
- Padayaa the bota Sialo-G
- Gardne odontog
- Kreidle jaw. Th
- Hussain Diagn
- Hisorot glandul tion of maxillo

### Quiste c

- Pindbor quistes 1972. p
- Meyer superio
- Cabrini J O
- Swans analysis
- Velasqu ne cyst
- Looves J Oral S



2. Ackermann G, Cohen M, Altini M. The paradental cyst: A clinico-pathological study of 50 cases. *Oral Surg* 1987; 64:308.
3. Bell C, Chauvin P, Tyler M. Gingival cyst of the adult. *J Can Dent Assoc* 1997; 63:533.

### Quiste periodontal lateral

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 37.
2. Mezrow R. A case report of a paradental cyst. *J Amer Dent Assoc* 1950; 41:77.
3. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS 1972. p. 41.
4. Fantasia J. Lateral periodontal cysts. Analysis of forty six cases. *Oral Surg* 1979; 48:237.
5. Leguini K. Bilateral occurrence of the lateral periodontal cyst. *Periodont* 1984; 6:56.
6. Farman A, Nortje C, Wood R. Oral maxillofacial diagnostic imaging. 1<sup>a</sup> ed. Louis: Editorial Mosby; 1993. p. 220.
7. Baker R, D'Onofrio E, Terry B. Squamous-cell carcinoma arising in a lateral periodontal cyst. *Oral Surg* 1979; 47:495.
8. De Sousa S, Campos A, Santiago J, Jaeger R, De Araujo V. Botryoid odontogenic cyst. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28:215.
9. Greer R, Johnson M. Botryoid odontogenic cyst. Clinico pathological analysis of ten cases with three recurrences. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46:574.
10. Gurol M, Burkes E, Jacoway J. Botryoid odontogenic cyst. Analysis of 33 cases. *J Periodontol* 1995; 66:1069.

### Quiste odontogénico glandular

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag 1992; p. 38.
2. Donado M. Cirugía bucal 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Masson 1998; p. 579.
3. Pilloni M, Paparella M, Keszler A. Quiste odontogénico glandular. Estudio retrospectivo clínico-radiográfico e histológico. *Medicina Oral* 2000; 5:159.
4. Langlais R, Langland O, Nortje C. Diagnostic imaging of the jaws. 1<sup>a</sup> ed. Baltimore: Editorial Williams & Wilking 1995; p. 337.
5. Padayachee A, Van Wyk C. Two cyst lesions with features of both the botryoid odontogenic cyst and central mucocutaneous tumors. *Sialo-Odontogenic cyst?* *J Oral Pathol Med* 1987; 16:499.
6. Gardner D, Kessler H, Morency R, Schaffner D. The glandular odontogenic cyst. An apparent entity. *J Oral Pathol* 1988; 17:359.
7. Kreidler J, et al. Retrospective analysis of 367 cystic lesions of the jaw. The Ulm experience. *J Cranio Maxillofac Surg* 1993; 21:339.
8. Hussain K, Edmondson H, Brown R. Glandular odontogenic cysts. Diagnosis and treatment. *Oral Surg* 1995; 79:593.
9. Hisatomi M, Asaumi J, Konouchi H, Yanagi Y, Kishi H. A case of glandular odontogenic cyst associated with ameloblastoma: correlation of diagnostic imaging with histopathological features. *Dento-maxillofac Radiol* 2000; 29:249.

### Quiste del conducto nasopalatino

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS; 1972. p. 42.
2. Meyer A. A unique supernumerary paranasal sinus directly above the superior incisors. *J Anat* 1914; 48:118.
3. Cabrini R, Barros E, Albano H. Cysts of the jaws: A statistical analysis. *J Oral Surg* 1970; 28:485.
4. Swanson K, Kaugars G, Gonsolley J. Nasopalatine duct cyst: An analysis of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49:268.
5. Velasquez-Smith M, Masson C, Coonan H, Bennett J. A nasopalatine cyst in an 8 Year Old child. *Int J Paediatr Dent* 1999; 9:123.
6. Loovestedt S, Bruce K. Cysts of the incisive canal: with concretions. *J Oral Surg* 1954; 12:48.

7. Curtin H, Wolfe P, Gallia L, May M. Unusually large nasopalatine cysts. *CT Findings. J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:139.
8. Gibilisco J, Stafne. Diagnóstico radiológico en Odontología. 5<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 179.
9. Luberti R. Características clínico-radiográficas de los quistes del conducto naso-palatino. *Coop Dent* 1970; 37:61.

### Quiste nasolabial

1. Gorlin R, Goldman H. Patología oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Salvat. 1973. p. 502.
2. Donado M. Cirugía bucal. 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Masson; 1998. p. 589.
3. Farman A, Nortje C, Wood R. Oral and maxillofacial diagnostic imaging 1<sup>a</sup> ed. St. Louis: Editorial Mosby; 1993. p. 233.
4. Brandao G. Bilateral naso-labial cyst. *Oral Surg* 1974; 37:481.
5. Cohen M, Hertzana Y. Huge growth potential of the naso-labial cyst. *Oral Surg* 1985; 59:441.
6. Chirelato L, Damante J. Contribution of radiographs to the diagnosis of naso-alveolar cyst. *Oral Surg* 1984; 58:729.
7. Cavadini O, Palma J, Luberti R. Quiste naso alveolar. Presentación de un caso. *Rev Fac Odontol UBA* 1986; 6:17.
8. Luberti R. Quiste nasolabial. *Rev Asoc Odontol Argent* 1977; 66:103.
9. Langlais R, Langland O, Nortje C. Diagnostic imaging of the jaws. 1<sup>a</sup> ed. Baltimore: Editorial Williams & Wilkins; 1995; p. 268.

### Quiste globulomaxilar

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 40.
2. Thoma K. Facial cleft or fissural cysts. *Int J Orthod Oral Surg* 1937; 23:83.
3. Kammen W, Schmitz I. Localización atípica de un quiste globulomaxilar. *Quintessence* 1997; 10:252.
4. Juárez R, Lucas O, Almirón D. Quiste globulomaxilar. *Rev Soc Odont La Plata* 1994; 7:12.
5. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquet J. Oral maxillofacial Pathology. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Editorial Saunders Company 1995. p. 24.
6. Shaffer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana; 1977. p. 70.
7. Chuchurra J, Luberti R. Quiste globulomaxilar: Presentación de un caso. *Rev Asoc Odontol Argent* 1991; 79:84.
8. Johnston W, Stocpack J. Globulomaxilar cyst invading the maxillary antrum. *Oral Surg* 1966; 22:675.
9. Hertz J. Globulo maxillary cyst invading the maxillary sinus. *Oral Surg* 1966; 16:392.
10. Aisenberg M, Imman B. Ameloblastoma arising within a globulomaxilar cyst. *Oral Surg* 1963; 13:1352.
11. Yokoya M. Complicated malignant neoplasm and globulo maxillary cyst. *Oral Surg* 1965; 19:10.

### Quiste mandibular medio

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag 1992; p. 40.
2. Buchner A, Ramon Y. Median mandibular cyst. A rare lesion of debatable origin. *Oral Surg* 1974; 37:431.
3. Gardner D. An evaluation of reported cases of median mandibular cysts. *Oral Surg* 1988; 65:208.
4. Luberti R, Barros R. Cisto mandibular medio. *Rev. Caucha Odontol* 1977; 25:22.

### Quiste palatino medio

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992; p. 40.
2. Clark M. Median palatal cysts. Report of a case of unusual size. *N Y State Dent* 1980; 46:20.
3. Tripoli R, Stora R, Keszler A, Luberti R. Quiste palatino medio. *Rev Asoc Odontol Argent* 1999; 87:313.

### Quiste radicular y residual

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2nd ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 42.
2. Cabrini R, Barros R, Albano H. Cysts of the jaws: A statistical analysis. J Oral Surg 1970; 28:485.
3. Álvarez F, Fliger H, Torres M. Quistes inflamatorios y denterigos relacionados con dientes primarios tratados con formocresol. Rev Ateneo Argent Odont 1988; 23:9.
4. Ambrecht E. Multilocular radicular cysts of the mandible. Oral Surg 1952; 5:827.
5. Luberti R. Pequeño quiste periapical con parestesia labial. Cooperador Dent 1970; 37:22.

### Quiste paradental

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2nd ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 42.
2. Main D. Epithelial jaw cysts: A clinicopathological reappraisal. Br J Oral Surg 1970; 8:114.
3. Craig T. The paradental cyst: A specific inflammatory odontogenic cysts. Br Dent J 1976; 141:9.
4. Ackermann G, Cohen B, Altini M. The paradental cyst: A clinicopathological study of 50 cases. Oral Surg 1987; 64:308.
5. Stoneman D, Worth H. The mandibular infected buccal cyst-molar area. Dent Radiogr Photogr 1983; 56:1.
6. Pomputa J, Sandor G, Stonemann W. The buccal bifurcation cyst. Oral Surg 1997; 83:215.
7. Pavan V, Luberti R, Keszler A. Quiste paradental en niños. Informe de tres pacientes. Boletín Asoc Argent Odontol Niños 2001; 30:14.

### Quiste óseo aneurismático

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours 2nd ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag. p. 32.
2. Jaffe H, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst with emphasis on the Roentgen picture and pathologic appearance and the pathogenesis. Arch Surg 1942; 44:1004.
3. Dahlin D. Tumores óseos 2ª ed. Barcelona: Editorial Toray S.A. 1980; p. 350.
4. Bernier J, Bhaskar S. Aneurysmal bone cyst on the mandible. Oral Surg 1958; 11:1018.
5. Luberti R. Quiste óseo aneurismático. Presentación de un caso en maxilar inferior. Rev Asoc Odontol Argent 1989; 77:61.
6. Karabouta I. Extensive aneurysmal bone cyst of the mandible. Oral Surg 1991; 71:148.

7. Kalantar-Motamedi H. Aneurysmal cysts of the jaws: Clinicopathological features, radiographic evaluation and treatment-analysis of 17 cases. J Craniomaxillofac Surg 1988; 26:56.
8. Killey H, Kay L, Seward G. Lesiones quísticas benignas de los maxilares, su diagnóstico y tratamiento 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Mundi 1979. p. 131.
9. Hardee P, Whear M, Morgan P. Aneurysmal bone cysts of the maxilla. An association with tooth resorption. J Craniomaxillofac Surg 1992; 20:266.
10. El Deeb, Sedano H. Aneurysmal bone cyst of the jaws. Report a case associated with fibrous dysplasia and review of the literature. Int J Oral Surg 1992; 9:301.
11. Nadimi H, Toto P, Reynolds R. Co-existent aneurysmal bone cyst with ameloblastoma. J Oral Med 1986; 41:242.
12. Ocampo Flores P, Cortes J. Quiste óseo aneurismático asociado con hiperparatiroidismo ADM 1985; 42:69.
13. Roquacourt A, Chikhan P, Brocherious C. Kiste aneurysmal mandibulaire associe a un fibroma cementifiant. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1984; 85:325.
14. Lovely F. Recurrent aneurysmal bone cyst of the mandible. J Oral Maxillofac Surg 1983; 41:192.
15. Hirst E, Mc Kellar C, Ellis J, Viner Smith R. Malignant aneurysmal bone cyst. J Bone Joint Surg 1970; 52 B 791.

### Quiste óseo solitario

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours 2nd ed. Berlin: Editorial Springer-Verlag 1992. p. 33.
2. Firpo C. Manual de ortopedia y traumatología 1ª ed. Buenos Aires: Editorial López; 1995. p. 58.
3. Lucas C. Do all cysts of the jaws originate from the dental system. J Am Dent Assoc 1929; 16:647.
4. Bhaskar S. Patología bucal 5ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1984. p. 174.
5. Bradley J. Solitary bone cyst of the zygomatic bone. Br Dent J 1982; 152:203.
6. Guglielmotti M, Bencini C, Keszler A. Quiste óseo hemorrágico bilateral. Rev Asoc Odontol Argent 1987; 75:157.
7. Schofield I. An unusual traumatic bone cyst. Oral Surg 1974; 38:198.
8. García J, Jensen C. Quiste óseo hemorrágico. Rev Ateneo Argent Odontol 1988; 13:49.
9. Lopete M, Kawamata A, Langlais R. Solitary bone cyst of the jaws: Radiographic review of 44 cases. Oral Surg 1988; 85:221.
10. Breen G, Adlante R. A recurrent traumatic bone cyst. Report a case. ASDC, J Dent Child 1974; 61:141.
11. Delgado W, Calderón V, Ventura H, Yupanqui A, Silva H. Aspectos clínicos, radiográficos e histopatológicos del quiste óseo solitario. Rev Estomatol Herediana 2000; 10:17.

### INTRO

Los  
ginan  
cuenci  
biopsi  
Los  
sexo,  
prover  
serán  
en co  
deberá  
proced  
miento  
Bro  
efectu  
odont  
años p  
gía de  
ectodé  
Pos  
1958  
las cél  
En  
un nu  
plazac  
La  
Kram  
y otro  
co en

### BENI

A) T  
q  
1.  
2.  
3.  
4.  
B) T  
q  
ta



## Tumores odontogénicos y no odontogénicos

### INTRODUCCIÓN

Los tumores odontogénicos son neoplasias que se originan en los tejidos preformadores de los dientes. Su frecuencia es escasa y sólo alcanza cerca del 1% de las biopsias en los servicios de patología oral.

Los datos que emergen de la frecuencia, la edad, el sexo, la ubicación y la raza, así como las características provenientes de los exámenes clínicos y por imágenes serán la base del diagnóstico presuntivo de los tumores en consideración. En todos los casos esa presunción deberá corroborarse con análisis anatómopatológico; procediendo de esta manera se podrá instituir el tratamiento más adecuado.

Broca en 1866, Malassez en 1885. Sutton en 1888 efectuaron las primeras clasificaciones de los tumores odontogénicos. Debieron transcurrir más de cincuenta años para que Thoma y Goldman agruparan esa patología de acuerdo con su origen, dividiéndola en tumores ectodérmicos, mesodérmicos y mixtos.

Posteriormente Pindborg y Clausen presentaron en 1958 otra clasificación basada en el efecto inductor que las células de un tejido desempeñan sobre otro.

En 1972 la Organización Mundial de la Salud realiza un nuevo ordenamiento de este tipo de neoplasia, reemplazada veinte años después por la misma entidad.

La nueva clasificación histológica efectuada por Kramer, Pindborg y Shear en 1992 divide las neoplasias y otros tumores relacionados con el aparato odontogénico en:

#### BENIGNOS:

##### A) Tumores de epitelio odontogénico sin ectomesénquima odontogénico.

1. Ameloblastoma
2. Tumor odontogénico escamoso
3. Tumor odontogénico epitelial calcificante
4. Tumor odontogénico de células claras

##### B) Tumores de epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con formación de tejido dentario duro o sin ella.

1. Fibroma ameloblástico
2. Fibrodentinoma ameloblástico y fibrodentoma ameloblástico
3. Odontomeloblastoma
4. Tumor odontogénico adenomatoide
5. Quiste odontogénico calcificante
6. Odontoma compuesto
7. Odontoma complejo

##### C) Tumores de ectomesénquima odontogénico con epitelio odontogénico incluído o sin él.

1. Fibroma odontogénico
2. Mixoma
3. Cementoblastoma benigno

#### MALIGNOS:

##### 1. Carcinomas odontogénicos

- Ameloblastoma maligno
- Carcinoma intraóseo primario
- Variantes malignas de otros tumores epiteliales odontogénicos
- Cambios malignos en quistes odontogénicos

##### 2. Sarcomas odontogénicos

- Fibrodentinósarcoma ameloblástico y fibroodontosarcoma ameloblástico
- Carcinosarcoma odontogénico

En el rubro denominado "otros tumores" se ha incorporado el tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia.

### TUMORES ODONTOGÉNICOS BENIGNOS

#### Ameloblastoma

Neoplasia benigna, aunque localmente invasora, constituida por una proliferación de epitelio odontogénico fibroso en una estroma.

Actualmente se clasifica en función de su comportamiento clínico dentro de los tumores odontogénicos

agresivos. En el actual ordenamiento realizado por la Organización Mundial de la Salud en 1992, el tumor del encabecamiento forma junto con el tumor odontogénico epitelial calcificante, el tumor odontogénico escamoso y el tumor odontogénico a células claras los denominados "tumores derivados del epitelio odontogénico sin participación del ectomesénquima odontogénico".<sup>2</sup>

Fue descrito probablemente por primera vez por Cusak en el año 1827, al considerarlo como una variante especial de los quistes maxilares.<sup>3</sup>

Para Neville y col.<sup>4</sup> existen básicamente cuatro variantes del ameloblastoma; el convencional que representa alrededor del 86%, el unicístico que constituye el 13%, el periférico y excepcionalmente el ameloblastoma maligno, que representan el 1% restante.

### Ameloblastoma convencional

Con excepción de los odontomas complejos y compuestos considerados hamartomas por la mayoría de los autores, el ameloblastoma es el más observable de los tumores odontogénicos. En la revisión de 706 casos de esta última entidad efectuada por Regezi y col.<sup>5</sup> correspondió al 11%. Otros autores le asignan cifras superiores próximas al 18%.<sup>6</sup>

**Edad:** en una extensa revista de más de 1.000 casos se llegó a la conclusión de que el promedio de observación es de 39 años.<sup>7</sup>

**Sexo:** para la mayoría de los autores no existen diferencias significativas para el hombre o la mujer.

**Ubicación:** posee marcada predilección por el maxilar inferior en alrededor del 80% de los casos. En las distintas partes de ese hueso presenta supremacía en el área de molares y rama ascendente (70%); sector premolares y canino (20%) y zona de incisivos (10%).<sup>2</sup> Cuando afecta el maxilar superior presenta afinidad por las proximidades del seno maxilar.<sup>8</sup>

**Características clínicas:** posee como otros tumores odontogénicos que tienen su génesis en el interior del

hueso un período asintomático en que la neoplasia se desarrolla en forma silenciosa. Luego de un tiempo, a veces prolongado, llega a exteriorizarse para originar una deformación habitualmente dura a la palpación. Las piezas dentarias bien implantadas antes de su desarrollo pueden desplazarse y movilizarse.

La mucosa que tapiza el tumor suele ser de color normal.

**Aspecto radiográfico:** el ameloblastoma convencional comienza por destruir las trabéculas óseas e invadir los espacios medulares, lo cual genera un área radiolúcida.

Esta instancia es difícilmente documentada por las distintas manifestaciones del diagnóstico por imágenes.

En la estructura interna del tumor puede observarse algún remanente óseo no destruido por él, particularidad que se ha parangonado como aspecto de "silueta o tela de araña". El ameloblastoma, cualquiera sea su tipo histológico, no genera tejido calcificado en su interior.

Los límites de las áreas radiolúcidas son a menudo bien definidos y lisos, y están representados generalmente por una esclerosis ósea pericavitaria de diverso grosor.

El tamaño de las cavidades es disímil, se han documentado casos de apenas unos milímetros hasta geodas de aproximadamente 1 a 2 centímetros. Por su parte, la dimensión del tumor es diversa, desde aquellos que abarcan un pequeño sector maxilar hasta otros que ocupan gran parte e incluso la totalidad de él. Se citan casos conmovedores en los que el ameloblastoma posea el tamaño de la cabeza de un niño.<sup>3</sup>

La forma de la cavidad suele ser esférica y cuando son numerosas las loculaciones, le confieren una disposición semejante a un "racimo de uvas" o a "pompas de jabón". Esta posibilidad multilocular excede holgadamente a la otra variante del ameloblastoma convencional que es la unicavitaria. El aspecto policavitario no debe sobredimensionarse en el diagnóstico radiográfico, ya que son numerosas las entidades patológicas con aspecto de "racimo de uvas" o "pompas de jabón".<sup>9</sup> En otras ocasiones la forma cavitaria es ovalada o hexagonal. Las estructuras vecinas al tumor deben estudiarse con técnicas radiográficas que complementen lo observado en las periapicales. Las corticales y la basal del maxilar inferior son evaluadas correctamente con las radiografías oclusales con incidencia perpendicular y con las panorámicas (figs. 29-1 a 29-6).

La tabla interna y externa del maxilar puede hallarse rechazada, en especial la interna, a veces de manera considerable. Si el tumor sigue su avance en forma centrífuga, origina su destrucción, posibilidad que es bien observada con el complemento de la tomografía computarizada.

La irrupción del ameloblastoma hacia los tejidos blandos contiguos al hueso requiere el aporte de la tomografía computarizada con ventana blanda y la imagen por resonancia magnética. Este concepto es válido para otras entidades patológicas de similar comportamiento radiográfico.

Los dientes, normalmente ubicados antes de la aparición del tumor, suelen desplazarse y presentar reabsorción radicular, a veces notoria.<sup>10</sup> Asimismo puede registrarse la migración de dientes no erupcionados hacia

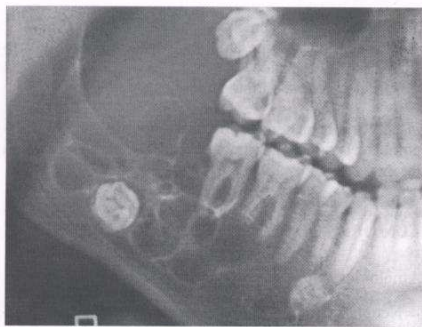


Fig. 29-1. Ameloblastoma multilocular. La radiografía panorámica muestra una voluminosa lesión multilocular en un joven de 20 años. Obsérvese la presencia de un tercer molar inferior retenido y debajo de los premolares un área radioopaca compatible con una osteoesclerosis.

Fig. 29-2. Área radiolúcida en el maxilar inferior.

zonas o la f...  
Cu...  
destru...  
fosas...  
maxil...  
casos...  
por i...  
técni...  
La...  
citad...  
vario...  
clínic...  
de 10...

Amel...

Div...  
cedor...  
conve...  
patolo...  
forme...



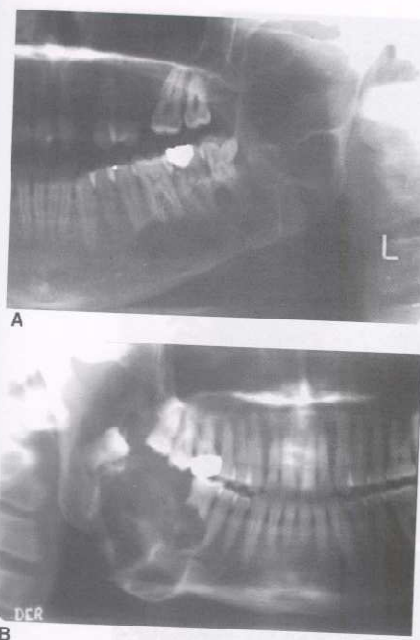


Fig. 29-2. Ameloblastoma multilocular. A. Radiografía panorámica: el área radiolúcida de tamaño considerable no posee la disposición similar a "pompas de jabón". El tumor deforma la escotadura sigmoidea del maxilar inferior. B. En este caso la neoplasia desplazó al tercer molar inferior. El primer molar presenta reabsorción de sus dos raíces.

zonas alejadas, como por ejemplo la cabeza del cóndilo o la fosa pterigo-maxilar.

Cuando asienta en el maxilar superior suele originar la destrucción de las paredes óseas del seno maxilar, las fosas nasales, la cavidad orbitaria y si está ubicado en el maxilar inferior, del conducto dentario inferior. En estos casos también es esencial la contribución de los métodos por imágenes de uso actual, como complemento de las técnicas convencionales.

La recidiva del ameloblastoma convencional se ha citado en numerosos casos, en ocasiones después de varios años de la cirugía, por lo que se impone un control clínico-radiográfico del paciente por un lapso no menor de 10 años.

### Ameloblastoma unicístico

Diversos autores consideran que este tumor es mercedor de una descripción separada del ameloblastoma convencional en virtud de que por sus características patológicas, incidencia, pronóstico, etc., se comporta en forma disímil.<sup>4</sup>

Esta variante se asocia con la cavidad de un quiste, en especial de desarrollo odontogénico como el quiste dentígero, en la que observa histológicamente una proliferación ameloblastomatosa en sus paredes. A esta variante también se la denomina ameloblastoma mural.

**Edad:** se halla por lo general en la segunda y tercera década de vida.<sup>2</sup>

**Sexo:** predomina ligeramente en el hombre.

**Ubicación:** posee notoria preferencia por el sector posterior del maxilar inferior.<sup>11</sup>

**Características clínicas:** no difieren fundamentalmente de la variante convencional.

**Aspecto radiográfico:** la estructura interna es radiolúcida y homogénea. Los límites del tumor suelen ser lisos y bien definidos, con una cortical envolvente. Su tamaño es diverso, si crecen en forma considerable invaden cavidades anatómicas vecinas.

La forma es casi invariablemente unicavitaria y se halla relacionada en una cantidad considerable de casos con el área pericoronaria de un diente retenido especialmente del tercer molar inferior, simulando un quiste dentígero. El diente involucrado puede ser rechazado hacia zonas alejadas de su lugar normal.

Los dientes próximos al tumor pueden evidenciar reabsorción radicular, por su parte las corticales maxilares pueden hallarse expandidas.<sup>12</sup>

El diagnóstico del ameloblastoma unicístico cuyo potencial recidivante es sensiblemente menor que la variante convencional, se efectúa histológicamente y no puede predecirse sobre bases clínicas o radiográficas, antes de la cirugía correspondiente.<sup>2</sup>

### Tumor odontogénico escamoso

Neoplasia benigna pero localmente infiltrante que consiste en islas de epitelio escamoso en una estroma fibrosa. Las islas epiteliales ocasionalmente muestran focos de degeneración quística central.<sup>1</sup>

Fue descrito por primera vez por Pullon y col.<sup>2</sup> en 1975.

**Frecuencia:** hasta el 1996 se publicaron 36 casos de la entidad en descripción.<sup>3</sup>

**Edad:** se documenta con mayor asiduidad entre la tercera y cuarta década de vida.

**Sexo:** para algunos autores se observa con ligera supremacía en el hombre.

**Ubicación:** afecta con alguna preferencia el maxilar superior especialmente en el área anterior. En el maxilar inferior predomina en el sector de premolares y molares.

**Características clínicas:** puede ser asintomático y descubrirse en un estudio radiográfico habitual.<sup>4</sup> En otras ocasiones el paciente concurre por sensibilidad especialmente a la percusión, dolor intermitente y en oportunidades deformación maxilar.

La movilidad dentaria, sin por ejemplo un cuadro de enfermedad periodontal que lo justifique, es un detalle a tener en cuenta. Las piezas dentarias conservan su vitalidad.

**Aspecto radiográfico:** se presenta como una lesión radiolúcida y homogénea.

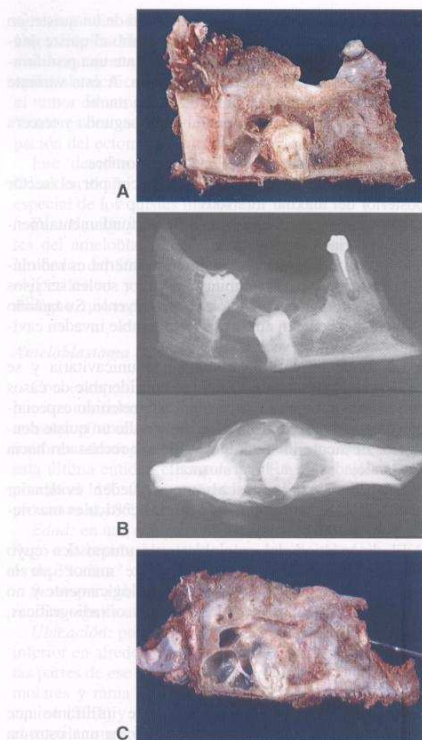
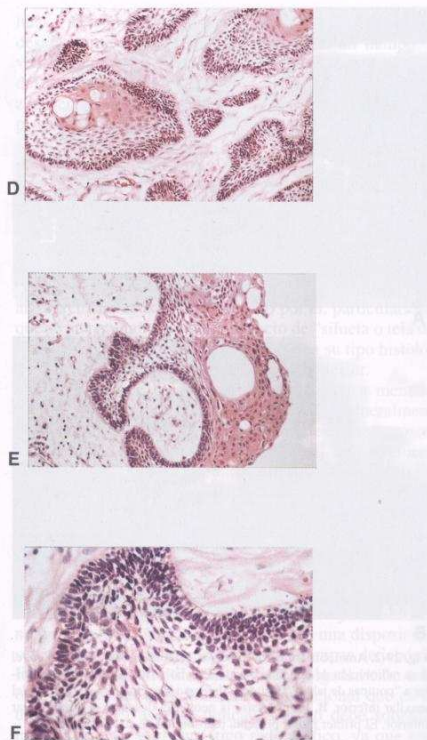


Fig. 29-3. Ameloblastoma central, de patrón folicular acantomatoso. **A.** Corte macroscópico de tumor mandibular, rodeando diente incluido, con formaciones quísticas alrededor. **B.** Radiografía lateral de la pieza quirúrgica: muestra molar incluido rodeado de lesiones osteolíticas multiloculares. **C.** Otro corte macroscópico que evidencia formaciones quísticas multiloculares separadas entre sí por tabiques blanquecinos. **D.** HE  $\times 200$ . Ameloblastoma de patrón folicular, con áreas acantomatosas. Repare en estrato basal, con núcleos dispuestos perpendicularmente a la membrana basal, con disposición antibasal de los núcleos. Un folículo situado abajo a la izquierda está rodeado por un engrosamiento hialino subepitelial. **E.** HE  $\times 200$ : parte del revestimiento de una de las cavidades quísticas por epitelio tumoral acantomatoso, que en la profundidad asocia células cilíndricas con clara diferenciación ameloblástica. **F.** HE  $\times 400$ : a mayor aumento se marca sector de degeneración del retículo estrellado. En el sector basal las células más pequeñas y oscuras muestran con claridad el citoplasma apuesto directamente contra la lámina basal.



El tumor odontogénico escamoso produce a menudo lisis del proceso alveolar, que deja sin sostén óseo a las raíces vecinas.

El límite suele ser bien definido, incluso se citan algunos casos con la presencia de una cortical envolvente.<sup>5</sup> En otras ocasiones los bordes son irregulares.

El tamaño es de alrededor de 1 a 3 centímetros.

La lesión suele ser unilocular y raramente multilocular.<sup>3</sup> La primera variante puede poseer una forma semicircular o triangular, que parece constituir una sorprendente característica de la lesión.<sup>6</sup>

A veces el tumor desplaza los dientes vecinos y raramente origina su reabsorción radicular.

En ocasiones las corticales se ven rechazadas e incluso perforadas.<sup>7</sup>

Cuando se ubica en el maxilar superior y adquiere un volumen considerable irrumpe en el seno maxilar, las fosas nasales y el paladar duro.<sup>5-8</sup>

La distribución en varios miembros de una familia se ha mencionado en forma ocasional, al igual que sucede con la variante extraósea que a veces presenta el tumor odontogénico escamoso.<sup>9-10</sup>

Se citan algunos casos de recidiva luego del tratamiento quirúrgico.<sup>4</sup>

#### Tumor odontogénico epitelial calcificante

Neoplasia epitelial localmente invasora, caracterizada por el desarrollo de estructuras intraepiteliales, probable-

Fig. 29-3. Ameloblastoma central, de patrón folicular acantomatoso. D. HE  $\times 200$ . E. HE  $\times 200$ . F. HE  $\times 400$ .

mente que se  
Se  
que es  
a part  
rasgo  
Exi  
vable,  
bland  
Fre  
agresi  
1% de



**Fig. 29-4.** Ameloblastoma multilocular. **A.** Radiografía periapical que muestra el aspecto policavitario de la lesión. **B.** Técnica oclusal con expansión de ambas tablas del maxilar.

(Continúa)



mente de naturaleza amiloide, que puede calcificarse y que se puede desprender al romperse las células.<sup>1</sup>

Se conoce también como tumor de Pindborg debido a que este investigador lo estudió en forma pormenorizada a partir del año 1955, como una entidad patológica con rasgos propios.<sup>2</sup>

Existe una forma central o intraósea mucho más observable, a la que nos referimos y otra periférica o de tejidos blandos, de exigua documentación.<sup>3</sup>

**Frecuencia:** es un tumor benigno, aunque localmente agresivo de rara observación que difícilmente supera el 1% de la totalidad de los tumores odontogénicos.

**Edad:** se presenta en diversos grupos etarios. En la revisión de 113 casos efectuados por Franklin y Pindborg,<sup>4</sup> la edad promedio fue de 40 años.

**Sexo:** no existe supremacía manifiesta por el hombre o la mujer.

**Ubicación:** se puede presentar en el maxilar inferior o superior con predilección por el primero. En ambos maxilares posee preferencia por el sector de molares, seguido por el área de los premolares.

**Características clínicas:** en general posee un crecimiento lento, que, en instancias avanzadas origina deformación facial de característica habitualmente indolora.

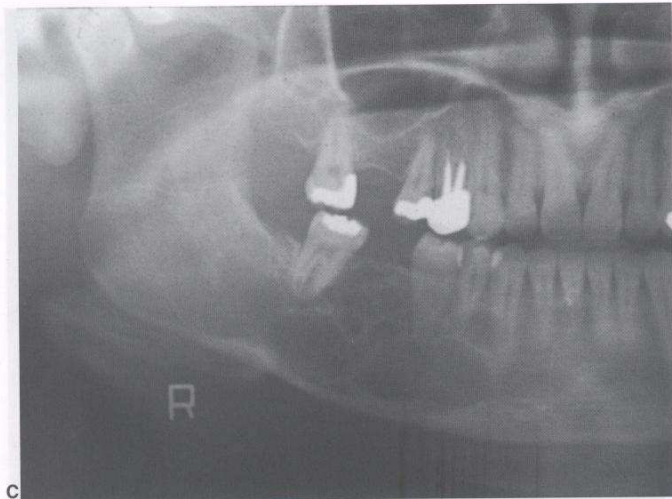


Fig. 29-4. (Cont.) C. La radiografía panorámica pone en evidencia la extensión de la lesión y su relación con elementos anatómicos vecinos.

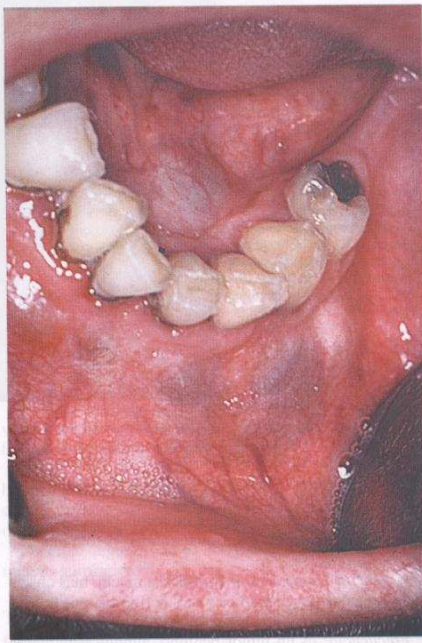
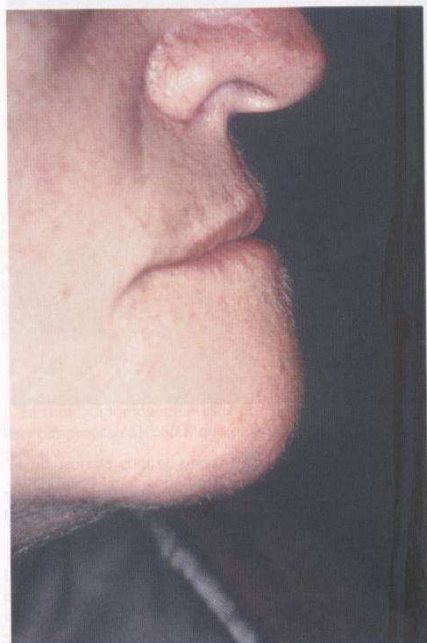


Fig. 29-5. Ameloblastoma convencional. A y B. Foto clínica de la deformación originada por la neoplasia.

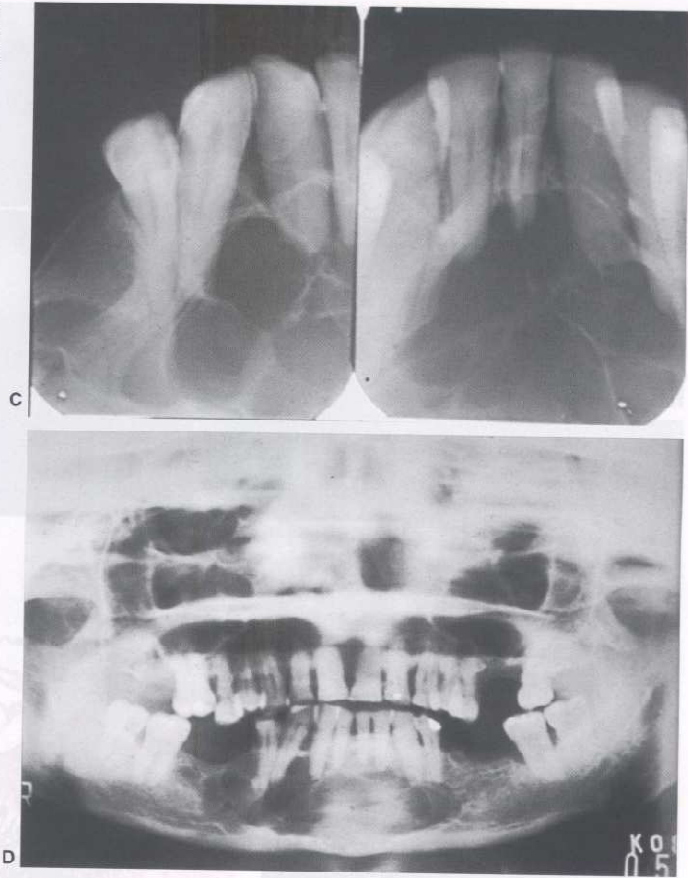
(Continúa)

Fig. 29-5  
las pelu  
la panorá  
aspecto s  
jabón" ec  
intercavi

La m  
suele  
Asp  
en su  
puede  
sidad  
Cuan  
ño vo  
preop  
Los I  
poco  
El  
citan  
Ce  
por H  
lesio  
mas



Fig. 29-5. (Cont.) C y D. En las películas periapicales y en la panorámica se observan, el aspecto similar a "pompas de jabón" con delgados tabiques intercavitarios.



La mucosa que tapiza el área donde asienta el tumor suele presentar coloración normal.

**Aspecto radiográfico:** se observa un área radiolúcida, en su interior y preferentemente en la parte central se pueden reconocer masas radioopacas de tamaño y densidad variable, en alrededor del 65% de los casos. Cuando las calcificaciones son poco densas y de pequeño volumen pueden pasar desapercibidas en el estudio preoperatorio, realizado con técnicas convencionales. Los límites de la lesión en general son irregulares y poco definidos.

El tamaño del tumor es diverso según cada caso, se citan algunos que adquieren un volumen considerable.

Con referencia a la forma, en una revisión efectuada por Kaplan y col.<sup>5</sup> ha comunicado un predominio de las lesiones uniloculares sobre las multiloculares, estas últimas generalmente en forma de "burbujas de jabón" pre-

sentan las cavidades separadas por trabéculas de escaso grosor.

Las corticales maxilares pueden estar adelgazadas, rechazadas y eventualmente destruidas.

La reabsorción radicular de los dientes próximos al tumor es menos observable que la que origina el ameloblastoma y se estima en un 4%.<sup>5</sup>

Delgado y col.<sup>6</sup> presentan un caso con severa lisis cemento-dentinaria externa. Los dientes normalmente implantados suelen presentar desplazamiento por la acción expansiva del tumor.

Un aspecto muy peculiar es que en un 52% de los casos estudiados por Franklin y Pindborg,<sup>4</sup> la neoplasia se asociaba con un diente retenido. La casuística muestra por lo general una pieza dentaria no proclive a presentar esa anomalía de erupción, por ejemplo el primer o segundo molar.

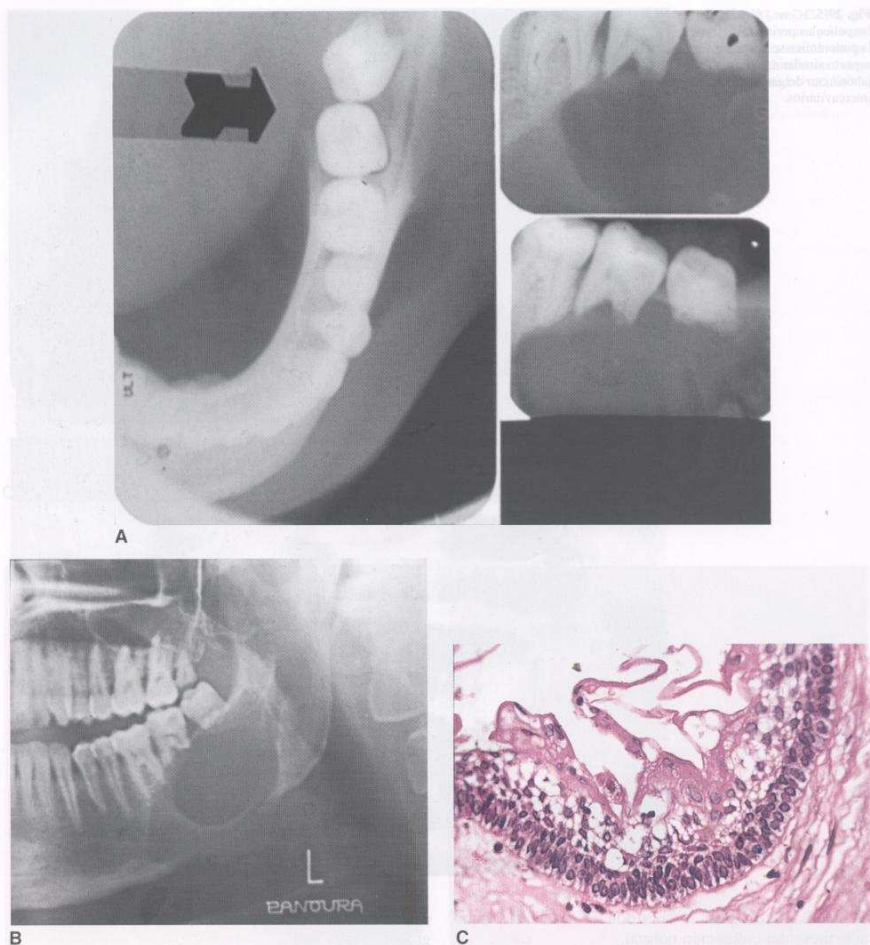


Fig. 29-6. Ameloblastoma unicístico. A y B. La lesión unicavitaria determinó reabsorción radicular; expansión de la cortical externa y destrucción de la tabla interna. La radiografía panorámica señala los límites y la extensión del tumor. C. HE  $\times 400$ : epitelio quístico con degeneración de tipo retículo estelar en tercio medio y superior del epitelio, y regimentación de los núcleos basales con disposición antibasal de los núcleos, que le confieren aspecto ameloblástico.

Las áreas calcificadas mencionadas en forma precedente suelen hallarse en las inmediaciones de la corona del diente retenido.<sup>1</sup>

Las cavidades vecinas al tumor, como por ejemplo el seno maxilar, pueden hallarse involucradas, incluso se han referido casos de invasión intracraneal, con severa problemática ocular (figs. 29-7 y 29-8).<sup>7</sup>

La posibilidad de recidiva alcanza a alrededor del 15%, por esa alternativa es necesario un control clínico

radiográfico del paciente por un lapso de alrededor de 5 años después del tratamiento.<sup>8</sup>

#### Tumor odontogénico a células claras

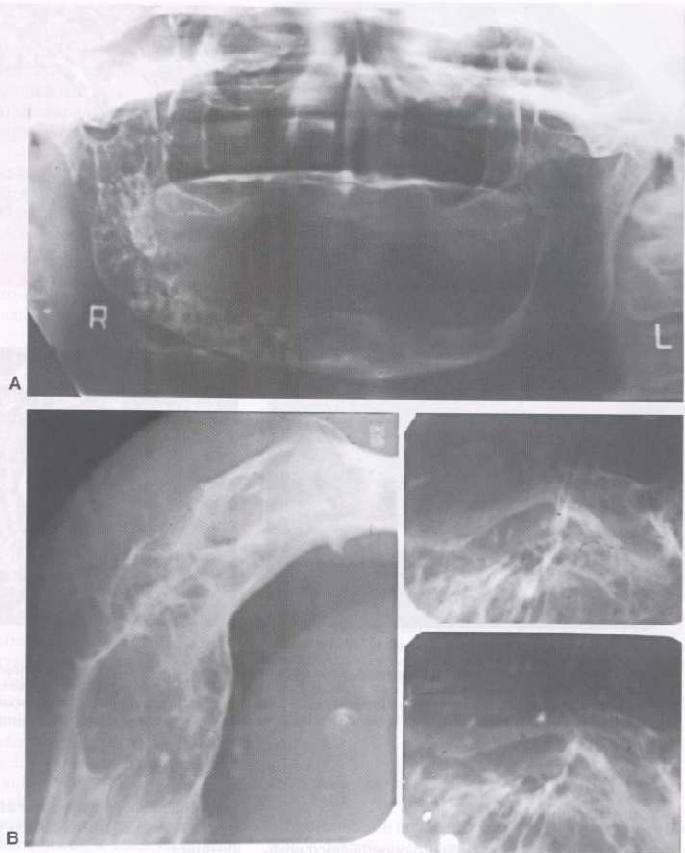
Neoplasia benigna pero localmente invasora originada del epitelio odontogénico y caracterizada por hojas e islas de células uniformes, vacualizadas y claras.<sup>1</sup>

Fig. 29-7.  
nico epit  
A. Radiog  
de un pa  
que muest  
radiolúci  
ascendie  
lado dere  
zonas ca  
interior. E  
periapica  
man el as  
la expans  
interna y  
sectores d

Fue  
caracte  
Frec  
para es  
sidera  
blastor  
Edad  
60 año  
Sexo  
Ubic  
maxila  
Care  
y dolor  
agresiv  
Aspe  
que lo



**Fig. 29-7. Tumor odontogénico epitelial calcificante.**  
**A.** Radiografía panorámica de un paciente desdentado que muestra múltiples áreas radiolúcidas en la rama ascendente y horizontal del lado derecho, con algunas zonas calcificadas en su interior. **B.** Las radiografías periapical y oclusal confirman el aspecto multilocular, la expansión de la tabla interna y la lisis en algunos sectores de la tabla externa.



Fue descrito por primera vez como una entidad con características especiales por Hansen y col. en 1985.<sup>2</sup>

**Frecuencia:** son raros los casos informados como para establecer ese factor; para algunos autores se considera como una variante a células claras del ameloblastoma.<sup>3</sup>

**Edad:** se observa en personas adultas de alrededor de 60 años de vida.

**Sexo:** posee ligero predominio en las mujeres.

**Ubicación:** se presenta con ligera preeminencia en el maxilar inferior.

**Características clínicas:** suele presentar tumefacción y dolor. Su desarrollo es por lo general extremadamente agresivo.<sup>4</sup>

**Aspecto radiográfico:** no posee características propias que lo diferencien de otros tumores osteolíticos. Se

observa como una lesión radiolúcida y homogénea. Sus límites suelen ser poco definidos. El tamaño debido a su comportamiento invasor es considerable; ocupa estructuras circunvecinas, como por ejemplo las cavidades neumáticas.

Suele predominar la forma unilocular; puede reabsorber las raíces vecinas al tumor y desplazar los dientes normalmente ubicados con anterioridad al desarrollo de la neoplasia. Las corticales maxilares suelen ser adelgazadas o destruidas.<sup>5</sup>

Posee un potencial recidivante manifiesto. Asimismo tiene la particularidad de originar metástasis en nódulos linfáticos regionales y en pulmones.<sup>3-5</sup> Su comportamiento es tan agresivo que algunos autores proponen tratarlo como una neoplasia maligna y lo denominan carcinoma odontogénico de células claras.<sup>4-6,7,8</sup>

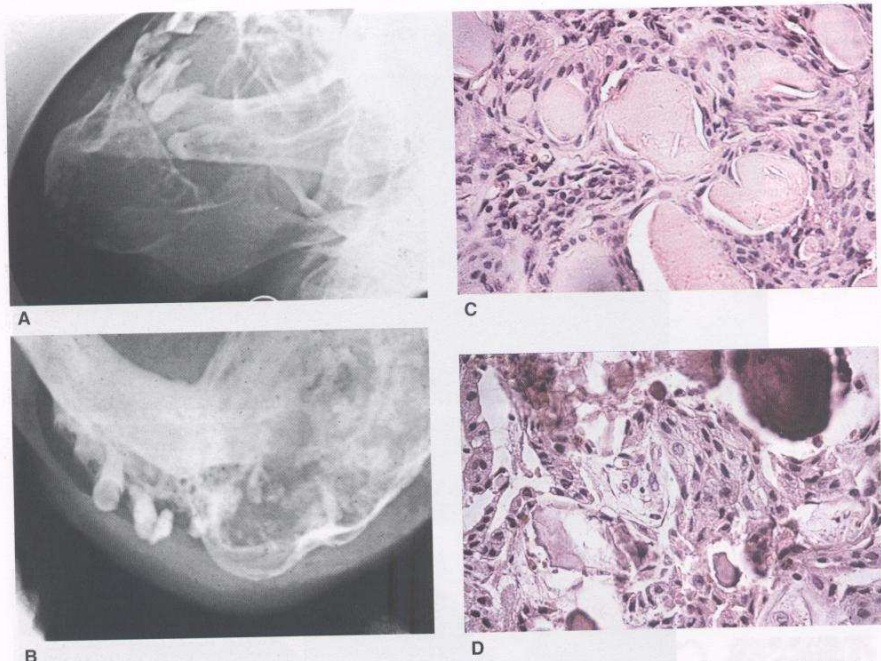


Fig. 29-8. Tumor odontogénico epitelial calcificante. A. Radiografía rama horizontal con gran deformación perteneciente a una mujer de 70 años. Dentro de la zona radiolúcida se observan áreas calcificadas. B. En la técnica oclusal se observa rechazo de ambas tablas maxilares y los focos calcificados. C. Proliferación de células epiteliales cuboidales que describen pequeñas estructuras rosetiformes ocupadas por material eosinófilo acelular de tipo amiloideo. D. La misma lesión en la que se aprecian focos calcificados y algunas células que comienzan su proceso de calcificación anular en el centro del campo.

### Fibroma ameloblástico

Neoplasia constituida por epitelio odontogénico proliferante incluido en un tejido mesodérmico celular semejante a la papila dentaria, pero sin formación de odontoblastos.<sup>1</sup> En la clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud en 1992 se lo incluye junto con el fibrodentinoma ameloblástico, las variantes malformativas y tumorales de los odontomas, el tumor odontogénico adenomatoide y el quiste odontogénico calcificante, dentro de las neoplasias derivadas del epitelio odontogénico con participación del ectomesénquima odontogénico con formación de tejido duro dental o sin ella.<sup>2</sup>

El nombre actual fue propuesto en una de las clasificaciones de tumores odontogénicos realizada por Thoma y Goldman en 1946.<sup>3</sup> El término "ameloblástico" surgió a causa de la semejanza que existe entre el epitelio del tumor en descripción y el que se halla presente en el ameloblastoma.<sup>4</sup> El primer caso de este tumor parece haber sido descrito por Kruse en el año 1891.<sup>5</sup> Se denominó también odontoma blando mixto, odontoma no calcificado y "ameloblastoma en niños". Este último término es

inadecuado en atención a que el pronóstico y la terapéutica del fibroma ameloblástico y del ameloblastoma son disímiles.<sup>5</sup>

**Frecuencia:** se estima entre 1 y 2% de la totalidad de los tumores odontogénicos.

**Edad:** en alrededor del 75% de los casos se observa en personas menores de 20 años, con un promedio de 13 años.

**Sexo:** no manifiesta marcada preferencia por el hombre ni la mujer.

**Ubicación:** puede observarse en ambos maxilares aunque predomina en forma considerable en el maxilar inferior (alrededor del 80%) y dentro de éste en el área de los molares.

Existe una variante central, mucho más observable y una periférica de este tumor,<sup>6</sup> que se ha descrito también en otras especies como por ejemplo la vaca.<sup>7</sup>

**Características clínicas:** el tumor en su primera etapa suele ser asintomático y crece con lentitud. Si adquiere un volumen considerable origina deformación maxilar y migración de los dientes vecinos. La mucosa que lo cubre suele ser de color normal.<sup>8</sup>



**Aspecto radiográfico:** se caracteriza por poseer una estructura interna radiolúcida y homogénea. Los límites pueden ser definidos y lisos, el tamaño alcanza como término medio unos 2 centímetros, aunque se han citado casos de un volumen significativo.<sup>9</sup>

Puede presentarse con una forma unilocular o multilocular, para algunos autores existe un predominio de esta última variante<sup>10</sup>

En una interesante cantidad de casos el tumor se relaciona con la corona de un diente no erupcionado y adquiere un aspecto similar al de un quiste dentígero. Los dientes normalmente ubicados antes del desarrollo de la neoplasia pueden experimentar reabsorción de sus raíces (fig. 29-9).

Se han citado rechazo de las corticales maxilares y eventualmente su destrucción e invasión del tumor en el seno maxilar.

Posee un considerable potencial recidivante considerado por algunos autores de entre el 25 y el 43%. Por esa posibilidad se aconseja un seguimiento clínico-radiográfico posquirúrgico durante un tiempo prudencial.

Asimismo se ha publicado su transformación maligna.<sup>11</sup>

### Dentinoma

Neoplasia muy poco frecuente formada por epitelio odontogénico y tejido conjuntivo inmaduro, que se caracteriza por la formación de dentina displásica.<sup>1</sup>

Actualmente la Organización Mundial de la Salud lo ha denominado fibrodentinoma ameloblástico.

**Frecuencia:** su observación es excepcional al punto que se considera que no debe tenerse en cuenta en el examen radiográfico diferencial. El diagnóstico es patrimonio exclusivo de la anatomía patológica.

**Edad:** se presenta preferentemente en el adulto joven de alrededor de 15 años. En ocasiones se documenta en niños con dentición mixta.<sup>2</sup>

**Sexo:** existe mayor propensión en el sexo masculino.

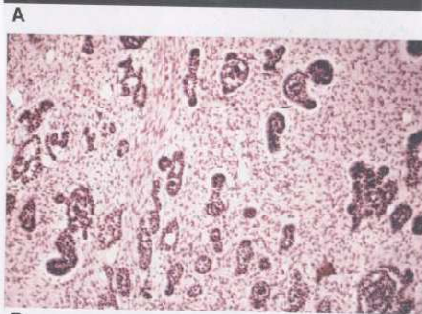
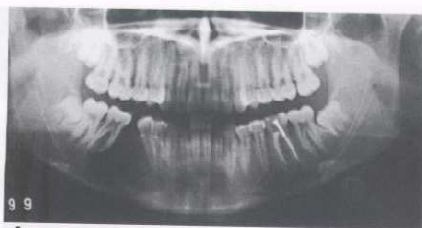
**Ubicación:** es más frecuente en el maxilar inferior, en especial en la zona de los molares, a veces en relación con un diente retenido.<sup>3</sup>

**Tipos:** existen dos variantes intraóseas, las denominadas inmadura y la madura.

**Características clínicas:** crece lentamente; si adquiere un volumen considerable puede deformar el área donde asienta.

**Aspecto radiográfico:** la lesión es unilocular y totalmente lúcida en la forma inmadura.<sup>4</sup> En etapas más avanzadas puede observarse en su interior una o varias masas calcificadas de manera por lo general irregular, constituidas por dentina u osteodentina; esta última disposición corresponde a la variante madura. Gorlin y Goldman<sup>2</sup> hallaron en una recopilación de 2.223 tumores odontogénicos sólo 14 casos, 9 de los cuales correspondían a la primera de las nombradas y 5 a la segunda.

Excepcionalmente se ha citado una variedad periférica de esta neoplasia con escasa o nula repercusión radiográfica.<sup>5</sup>



**Fig. 29-9.** Fibroma ameloblástico. **A.** Área radiolúcida que genera rechazo de los dientes vecinos. Los bordes de la lesión son nítidos, sin esclerosis penecavitaria. Gentileza del doctor Arana (Argentina). **B.** Tumor odontogénico mixto en el que predomina el componente fibromatoso relativamente celular, en el seno del cual se destaca epitelio odontogénico activo, que configura islotes sólidos o cavitados centralmente. La actividad del componente epitelial determina la diferencia histológica con el fibroma odontogénico.

### Odontoma compuesto

Malformación en la que están representados todos los tejidos dentarios pero con mayor orden que en el odontoma complejo, por lo cual la lesión está formada por numerosas estructuras semejantes a las del diente. Si bien la mayor parte de estas estructuras no se parecen morfológicamente a los dientes de la dentición normal, en cada una de ellas el esmalte, la dentina, el cemento y la pulpa están dispuestos como en el diente.<sup>1</sup>

Se lo denominó además odontoma denticulado o dentiforme.

**Frecuencia:** en la revisión efectuada por Regezi y col.<sup>2</sup> sobre 706 tumores odontogénicos, el odontoma compuesto se observó en el 37% de los casos.

**Edad:** es documentado en mayor proporción en personas comprendidas entre la segunda y tercera década de vida.<sup>3</sup>

**Sexo:** no existe marcada diferencia en el hombre ni la mujer.

**Ubicación:** posee supremacía en el maxilar superior, en alrededor del 65% de los casos. En ambos maxilares predomina en el sector anterior.



Fig. 29-10. Odontoma compuesto. Radiografía periapical. Se observan varios dientes en miniatura, rodeados por un área radiolúcida en el sector anterosuperior.

**Características clínicas:** cuando posee pequeño volumen no se observan aspectos clínicos que posibiliten su diagnóstico. Si adquiere un tamaño significativo puede originar deformación facial y presentarse como un tumor duro a la palpación. Su crecimiento es limitado y cesa con la calcificación de la patología.<sup>4</sup>

**Aspecto radiográfico:** está formado por pequeños dentículos monorradiculares, con radioopacidad y disposición tisural similar a la de los dientes de la serie normal. Como el odontoma complejo posee un primer estadio, no calcificado registrado en forma excepcional.<sup>5</sup>

El conjunto de dientes está rodeado por una delgada área radiolúcida y una zona de esclerosis ósea, no siempre visible, que separa la malformación del tejido óseo adyacente.

El tamaño del odontoma varía con el número de dientes que posee. Se han citado casos de sólo algunos dientes hasta otros de 50, 100 o más componentes.

En numerosas oportunidades el examen radiográfico se realiza con el objeto de verificar la presencia de un diente retenido, por ejemplo el canino superior, y se descubre la existencia del odontoma. Si es voluminoso puede originar el rechazo de la cortical maxilar.

En forma ocasional se citan odontomas compuestos bilaterales e incluso bimaxilares<sup>6</sup> (figs. 29-10 a 29-14).

### Odontoma complejo

Malformación en la que están representados todos los tejidos dentarios, casi siempre bien constituidos, pero dispuestos de una forma más o menos desordenada.<sup>1</sup>

La fase de proliferación activa del odontoma tiene lugar durante el período de formación de los dientes.

También se denomina odontoma amorfo y no dentiforme.

**Frecuencia:** si se consideran todas las variantes de los odontomas se ubica después del compuesto. En la revisión de Regezi y col.<sup>2</sup> constituyó el 30% de los 706 casos de tumores odontogénicos estudiados.

**Edad:** se observa en personas de alrededor de 20 años.

**Sexo:** no hay supremacía del hombre o la mujer.

**Ubicación:** se documenta con mayor asiduidad en el maxilar inferior preferentemente en el área de molares y premolares.<sup>3</sup>

**Características clínicas:** en general no difieren con relación al odontoma compuesto.

**Aspecto radiográfico:** se observa con una imagen radioopaca, por lo general heterogénea debido a la disímil densidad que presentan el esmalte y la dentina que posee.



Fig. 29-11. Odontoma compuesto. Radiografía periapical perteneciente a una persona de 23 años con elementos dentarios calcificados que recuerdan dientes de pequeño volumen. Obsérvese el halo radiolúcido envolvente.

Fig. 29-12. canino inferior observado en

Excepcionalmente en el área radiolúcida en su interior. Los dientes están rodeados por esclerosis ósea. El tumor es redondo. En ocasiones en el maxilar superior. Las cavidades de formación de los dientes se ven en la radiografía coronal. Se han observado dientes que irrumpen





Fig. 29-12. Odontoma compuesto. La radiografía periapical muestra un canino inferior retenido y diversos denticulos, uno de los cuales se observó clínicamente.



Fig. 29-13. Odontoma compuesto. Malformación con dientes de pequeño volumen; presencia de un canino retenido en el maxilar superior. Persistencia del canino temporario, con reabsorción fisiológica radicular.

Excepcionalmente se citan casos de odontomas complejos en estado de inmadurez, en las que se observa un área radiolúcida a veces con algún tipo de calcificación en su interior.<sup>4</sup>

Los límites son habitualmente lisos y netos, representados por una zona radiolúcida rodeada por una delgada esclerosis ósea.

El tamaño suele ser de uno a tres centímetros, la forma es redondeada u oval.

En ocasiones las corticales maxilares se ven rechazadas en casos voluminosos; en las proximidades del odontoma cabe observar la presencia de un diente retenido. Las cavidades neumáticas alveolares, como por ejemplo el seno maxilar, a veces se encuentran ocupadas por la malformación. Para verificar esta situación deberá complementarse el aporte de las técnicas intrabuccales, la radiografía panorámica y la mento-naso-placa, con la tomografía convencional o computarizada en el plano axial y coronal.<sup>5</sup>

Se han citado casos en los que la masa de tejidos dentarios calcificados que forman el odontoma complejo irrumpió en la cavidad bucal (figs. 29-15 a 29-17).<sup>6-7</sup>



Fig. 29-14. Odontoma compuesto. Radiografía periapical del área anterosuperior. Se observa el canino superior que no completó su calcificación radicular, presencia de incisivo lateral y canino temporario. Masa de tejido dentario calcificado correspondiente a la malformación.

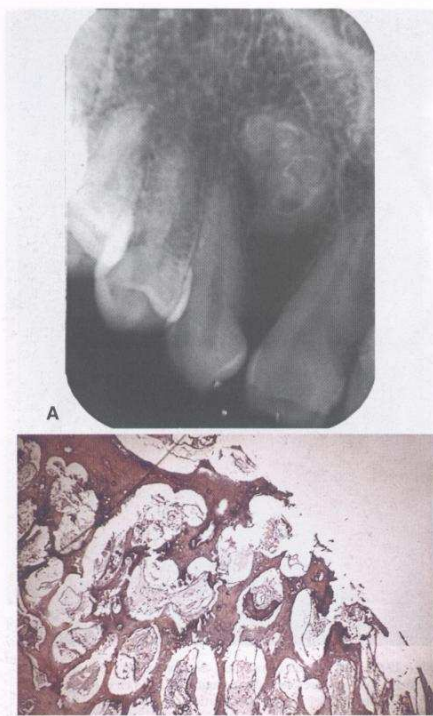


Fig. 29-15. Odontoma complejo. A. Masa amorfa de tejido dentario calcificado, obsérvese el esmalte de la estructura interna de la lesión. Límite neto con un halo lúcido rodeado por una cortical ósea bien visible en el sector lindante de la región periapical del canino superior. B. Combinación de tejidos dentarios con espacios claros que ocupa el esmalte, la dentina, el osteocemento y las papilas dentarias dispuestos en forma desordenada.

### Fibroodontoma ameloblástico

Neoplasia con las características generales del fibroma ameloblástico, pero que contiene dentina y esmalte.<sup>1</sup>

Por sus componentes histológicos es a veces difícil de diferenciar de un odontoma complejo en vías de desarrollo.<sup>2</sup>

**Frecuencia:** corresponde aproximadamente al 1% de la totalidad de los tumores odontogénicos.

**Edad:** por lo general se documenta en niños menores de 15 años.

**Sexo:** predomina ligeramente en el hombre.

**Ubicación:** puede observarse en ambos maxilares, con ligera supremacía del inferior, en el área posterior.

**Características clínicas:** suele mostrar un crecimiento lento y expansivo. Si adquiere un volumen conside-

table, motiva la consulta por la deformación facial que origina.

**Aspecto radiográfico:** difiere de acuerdo con el momento evolutivo de la lesión. En sus primeros estadios se presenta como un área radiolúcida y homogénea, de documentación improbable y diagnóstico difícil. En etapas más avanzadas se observa en su interior la presencia de masas calcificadas formadas por dentina y esmalte. En la medida que avanza la cantidad de estos últimos tejidos, el componente opaco va reemplazando la estructura interna inicialmente radiolúcida.<sup>3,4</sup>

Los límites de la neoplasia suelen ser definidos, con una banda radiolúcida rodeada por un área de esclerosis ósea que la separa del tejido óseo normal. El tamaño es diverso, se publican casos en los que abarca gran parte del maxilar afectado.<sup>5</sup> La forma es casi invariablemente unicavitaria, circular u oval.

Las corticales pueden estar desplazadas y adelgazadas a veces en forma notoria.<sup>6</sup> Los dientes vecinos al tumor pueden estar rechazados y ocasionalmente reabsorbidos en su raíz. (fig. 29-18A y B)

Se citan casos de recidiva<sup>7</sup> e incluso de malignización<sup>8</sup> en forma esporádica.

### Odontoameloblastoma

Neoplasia caracterizada por la presencia de esmalte, de dentina y de un epitelio odontogénico parecido al ameloblastoma tanto por su estructura como por su evolución.<sup>1</sup>

**Frecuencia:** es de observación excepcional.

**Edad:** se observa salvo excepciones, en niños de menos de 15 años.<sup>2</sup>

**Sexo:** ligero predominio en el hombre.

**Ubicación:** es algo más común en el maxilar inferior que en el superior, en especial en el sector posterior.<sup>3</sup>

**Características clínicas:** puede originar una deformación facial dura a la palpación, que avanza con lentitud.

**Aspecto radiográfico:** la estructura interna es radiolúcida, en su interior se observan áreas irregulares de tejido dentario calcificado.

Ocasionalmente se registran estructuras dentarias en miniatura.<sup>3</sup> Las corticales maxilares suelen hallarse rechazadas a veces en forma notable, los dientes vecinos a la neoplasia pueden ser desplazados y reabsorbidos.

Existe la posibilidad de recidiva con cierta frecuencia.<sup>3,4</sup>

### Tumor odontogénico adenomatoide

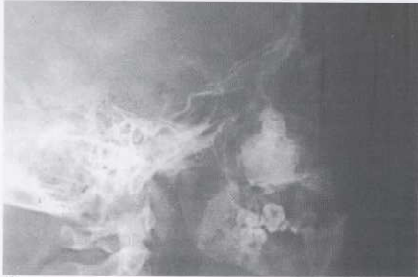
Tumor del epitelio odontogénico, con estructuras canaliculares y con modificaciones inductivas de intensidad variable en el tejido conjuntivo. El tumor puede ser en parte quístico y en ciertos casos las únicas lesiones macizas son las masas localizadas en la pared de un gran quiste. En general se considera que esta lesión no es una neoplasia.<sup>1</sup>

Parece corresponder a Dreibladt en el año 1907 su primera mención, con el nombre de pseudoadenoma adamantino.

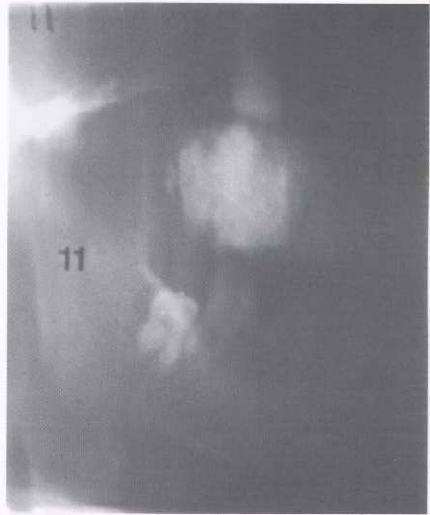




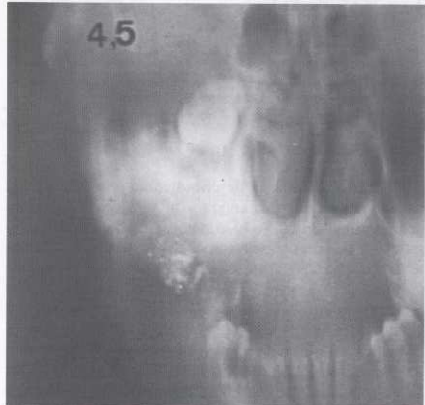
A



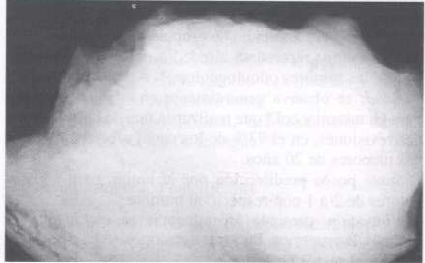
B



C



D



E

Fig. 29-16. Odontoma complejo en el seno maxilar. A y B. Mentonasoplaca y perfil de cráneo y cara con masa de tejido dentario calcificado que ocupa el seno maxilar derecho. Advértase la presencia de un molar retenido. C y D. Tomografía convencional en cortes sagital y frontal. El área más radiopaca existente por debajo de la lesión corresponde a un trozo de gase yodoformada. E. Odontoma eliminado.



A



Fig. 29-17. Odontoma complejo. A. Área radioopaca por encima del molar permanente retenido. B. Pieza posquirúrgica.

Fue Stafne<sup>2</sup> el que lo describió como una entidad con características propias, aunque sin separarlo totalmente del ameloblastoma. Se lo conoció a mediados del siglo XX como adenoameloblastoma<sup>3</sup> debido a algunas características histológicas que presenta. La utilización de este término no es aconsejable en atención a que el comportamiento del tumor es benigno y difiere notoriamente del ameloblastoma.

Si bien en la mayoría de los casos la neoplasia es central o intraósea, en alrededor del 3% se encuentra en los tejidos blandos y se denomina extraósea.

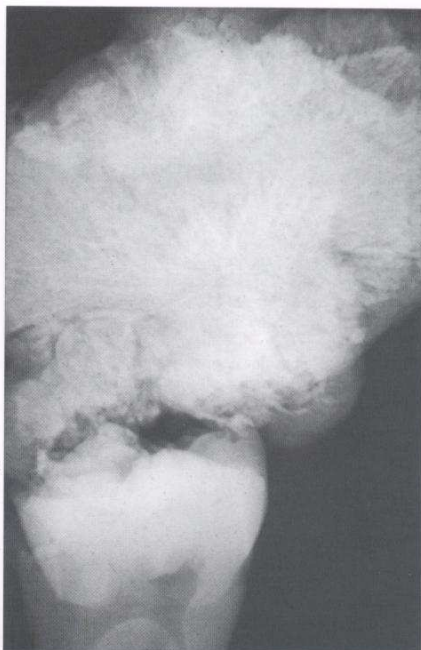
La variante central o intraósea se ha subdividido actualmente en dos categorías: la folicular asociada con la corona de un diente retenido y la extrafolicular no relacionada con esa anomalía de erupción.

**Frecuencia:** representa alrededor del 3% de la totalidad de los tumores odontogénicos.<sup>5</sup>

**Edad:** se observa generalmente en edades juveniles. Para Giansanti y col.<sup>6</sup> que realizaron una de las más grandes revisiones, en el 73% de los casos afectaba a personas menores de 20 años.

**Sexo:** posee predilección por la mujer, para algunos autores de 2 a 1 con respecto al hombre.

**Ubicación:** presenta preeminencia en sector anterior del maxilar superior. En raras ocasiones se ha documentado en el sector posterior.



B

**Características clínicas:** posee usualmente un crecimiento lento y asintomático. Si es pequeño suele describirse en un examen clínico-radiográfico que trata de investigar la falta de erupción de un diente. La mucosa que lo cubre suele ser de color normal.<sup>7</sup>

**Aspecto radiográfico:** la estructura interna del tumor se presenta inicialmente como una imagen osteolítica.

Una de las características evolutivas suele ser que en alrededor del 65% de los casos presenta por lo general en su parte central áreas de calcificación distrófica redondeadas y pequeñas, que cuando confluyen forman masas de mayor volumen.<sup>6</sup>

El porcentaje restante no registra calificaciones en el examen radiográfico preoperatorio, pero ellas pueden ponerse en evidencia en el estudio histológico o en el análisis radiográfico de la pieza tumoral extirpada, siempre que se utilice una radiación con escasa capacidad de penetración.

El límite suele ser neto y hallarse corticalizado. El tamaño es de alrededor de 1,5 a 3 cm, aunque se han citado volúmenes mayores de 10 cm.

La forma es casi invariablemente redondeada u oval y unilocular, no obstante a veces se citan casos multiloculares.

Otro detalle peculiar del tumor es que en cerca del 75% de los casos se relaciona con la corona de un

diente vinculado a la variación del integro.

En la mayoría de los casos, el tumor se asocia con la presencia de un diente retenido.

Las características clínicas del odontoma complejo son:



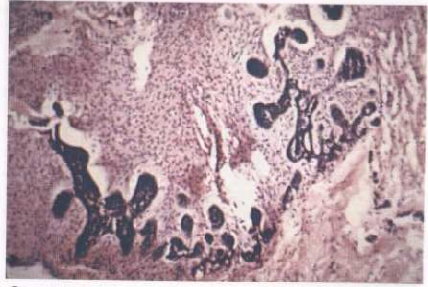


Fig. 29-18. Fibroodontoma ameloblástico. A. Radiografía de la región del ángulo mandibular derecho en la que se observa un área radiolúcida, con diversas zonas radiopacas con apariencia de tejido dentario en su interior. Es notorio el rechazo de los molares adyacentes a la lesión. B. Radiografía oclusal lateralizada con expansión cortical que complementa el estudio anterior. C. Tumor odontogénico compuesto. En esta imagen se aprecia un fibroma ameloblástico de características similares que las de los descritos en la figura 29-9. D. En la misma lesión se aprecia un odontoma, compuesto por dentinoide y tejido cementario. Los espacios claros estarían ocupados con esmalte.

diente retenido y en los dos tercios de esa cantidad se vincula con el canino superior. Puede confundirse en la variante folicular que no presenta calificaciones en el interior del tumor, por ejemplo con el quiste dentígero.

En diversas ocasiones se extiende apicalmente más allá del límite amelocementario, en contraposición con el quiste antes mencionado. Es frecuente que si crece en demasía produzca la separación de los dientes vecinos al tumor o la ectopia de dientes no erupcionados. La reabsorción radicular no es una característica observada con asiduidad.

Las corticales maxilares suelen hallarse desplazadas y en algunas oportunidades destruidas.

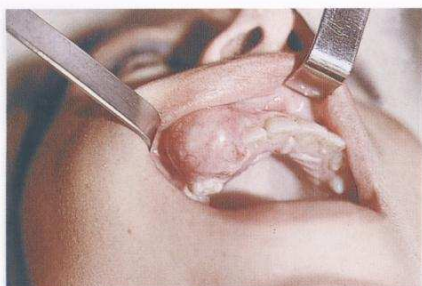
Cuando afecta el maxilar superior puede por ejemplo destruir las paredes nasales, del seno maxilar y orbitarias (figs. 29-19 y 29-20).

Se ha citado su asociación, entre otras patologías, con odontomas, quiste odontogénico calcificante y tumor odontogénico epitelial calcificante.

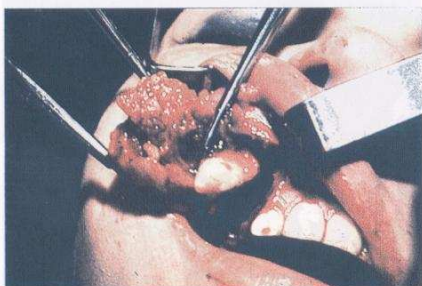
La recidiva es excepcional, ocasionalmente se han citado casos de evolución maligna.<sup>83</sup>

#### Quiste odontogénico calcificante

Lesión quística no neoplásica cuyo revestimiento epitelial presenta una capa basal de células cilíndricas, sobre la cual se dispone otra capa constituida por células super-



A



B



C

D



Fig. 29-19. Tumor odontogénico adenomatoide. A. Fotografía clínica que muestra el tumor. B. Extirpación del tumor. C. Pieza posquirúrgica que pone en evidencia la inserción del tumor en el área radicular del diente involucrado. D. Radiografía posoperatoria.

puestas que pueden parecerse al retículo estrellado, así como masas de células epiteliales "fantasmas" que pueden calcificarse. En ocasiones cerca de la capa basal del epitelio se deposita dentina displásica.<sup>1</sup>

Esta patología fue incorporada como una entidad con características propias por Gorlin y col.,<sup>2</sup> quienes estudiaron 15 casos en 1962; por ese motivo se la conoce con el apellido de ese investigador. Existen dos tipos: el intra-

óseo o central que es la más frecuente, alrededor del 80% de los casos, y el extraóseo o periférico que generalmente no origina alteraciones en el tejido óseo. Buchner y col.<sup>3,4</sup> efectuaron un exhaustivo estudio de 215 casos de la primera variante y de 45 de la última.

**Frecuencia:** es una lesión de escasa observación que alcanza a cerca del 2% de la totalidad de los tumores odontogénicos.

Eda  
adulta  
Sexo  
mujer.  
Ubí  
nos au  
rior, o  
En am  
anterio  
cados.  
Car  
escaso  
temáti  
tifica l  
miento  
Asp  
te odo  
En alg

A

B



**Edad:** afecta en la mayoría de los casos a personas adultas con un promedio de 38 años de vida.<sup>3</sup>

**Sexo:** no hay preferencia notoria por el hombre o la mujer.

**Ubicación:** se observa en ambos maxilares; para algunos autores existe un predominio para el maxilar inferior, otros le asignan supremacía al maxilar superior.<sup>6-8</sup> En ambos maxilares presenta preeminencia en el sector anterior, en aproximadamente el 65% de los casos publicados.

**Características clínicas:** cuando posee un desarrollo escaso puede descubrirse en exámenes radiográficos sistemáticos; al contrario, si origina deformación facial justifica la consulta del paciente. En general posee un crecimiento lento e indoloro.

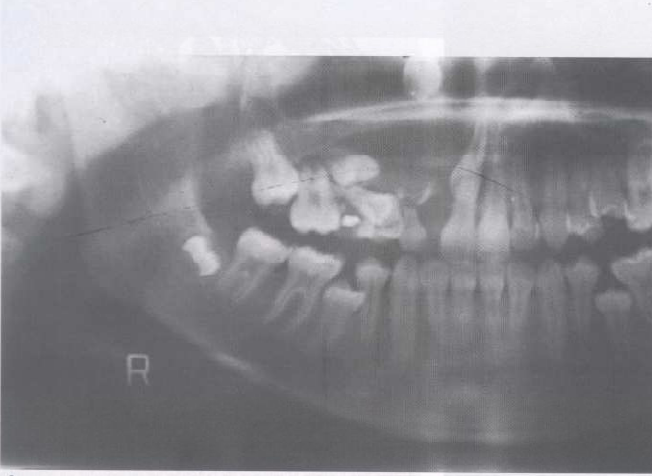
**Aspecto radiográfico:** en la variante intraósea el quiste odontogénico calcificante ofrece distintas alternativas. En algunas ocasiones se presenta como una entidad de

estructura interna totalmente radiolúcida, en otros casos se registran dentro de esta última áreas radiopacas que le confieren un aspecto mixto. Esas zonas son producto de la calcificación de las células epiteliales "fantasmas" que parecen desde minúsculos puntos hasta grandes masas.<sup>1</sup> Existen casos en los que el examen radiográfico no detecta esa particularidad debido al exíguo depósito de sales cálcicas o a la penetración de la radiación Roentgen utilizada (fig. 29-21).

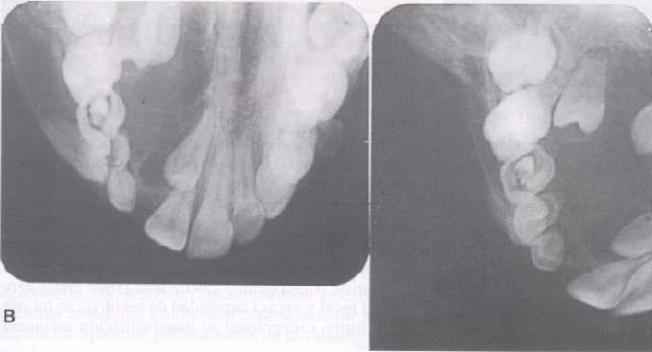
El límite de la lesión es generalmente bien definido con un delgado halo radioopaco envolvente que la separa del hueso sano vecino.

El tamaño suele ser de alrededor de dos centímetros, aunque se citan casos de un volumen considerable.

Las lesiones son uniloculares, en forma esporádica se citan formas multiloculares. De los 23 casos estudiados por Nagao y col.,<sup>7</sup> veinte estaban formados por una sola cavidad y tres eran multiloculares.



A



B

**Fig. 29-20.** Tumor odontogénico adenomatoide. A. Radiografía panorámica que muestra la malposición del canino, el incisivo lateral y los premolares del maxilar superior derecho. Persistencia del canino temporario y zona radiolúcida que originó el borramiento de la cortical del seno maxilar. B. Radiografías oclusales que ponen en evidencia el aspecto interno de la lesión y el rechazo de la cortical externa.

(Continúa)



C



D

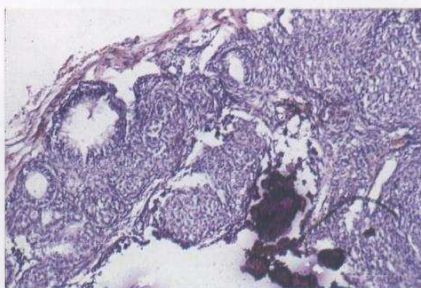
Las corticales maxilares pueden experimentar cierto grado de adelgazamiento, rechazo y finalmente destrucción.

Los dientes vecinos al tumor que se encontraban normalmente ubicados pueden mostrar desplazamientos como producto del crecimiento del quiste; también se citan casos de reabsorción radicular en una relación estimada de entre un 10 y un 25%.<sup>5</sup>

Cuando se ubica en el maxilar superior puede originar la destrucción de las paredes del antro y ocupar esa cavidad.



E



F

Fig. 29-20. (Cont.) C. Mentonasoplaca con opacificación de seno maxilar y desaparición de la pared ósea antral. D. Tomografía computarizada coronal: se observa el carácter invasor del tumor. Masas hiperdensas que ocupan el interior de la lesión no observadas en el estudio convencional. E. La tomografía computarizada basal confirma lo observado en el estudio anterior. La cortical externa del maxilar afectado aparece rechazada en forma ostensible. Gentileza del doctor Bava (Argentina). F. Se observan áreas sólidas epiteliales que en sectores configuran estructuras tubuliformes, adenoides. Se aprecian además áreas de calcificación.

Un detalle peculiar constituye su asociación con dientes retenidos y odontomas, en especial de la variante compleja.<sup>8,9</sup>

El aporte de la radiología convencional, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética en el diagnóstico de la entidad en descripción ha sido destacada por diversos autores.<sup>10-12</sup>

El quiste odontogénico calcificante posee cierta agresividad local y escasa capacidad de recidiva; se ha citado en forma excepcional su transformación arcinomatosa.<sup>13,14</sup>

B

C

Fibron

Neo  
de epi  
presen  
dicama  
rica.<sup>2</sup>





**Fig. 29-21.** Quiste odontogénico calcificante. A. Radiografía panorámica: amplia zona radiolúcida que presenta en su interior áreas de calcificación. Los bordes de la lesión son netos y se hallan rodeados por una cortical. Obsérvese la ubicación del tercer molar inferior izquierdo y la reabsorción radicular del segundo molar del mismo lado. Complementan el estudio, radiografías periapical y oclusal; esta última técnica pone en evidencia el rechazo de la cortical maxilar. B. HE  $\times 100$ : lesión quística revestida por epitelio estratificado, con empalizada basal. En el espesor del epitelio se observan cuerpos eosinófilos y una masa mayor, eosinófila, de tejidos duros, cuya morfología orienta a un odontoma. C. HE  $\times 100$ : en el epitelio de cubierta se observan islotes de células que sufren calcificación. Se trata de las células epiteliales fantasmas. D. HE  $\times 200$ : mayor aumento del área eosinófila dura que corresponde a odontoma. Epitelio fantasma focalmente calcificado en el espesor del epitelio.

(Continúa)

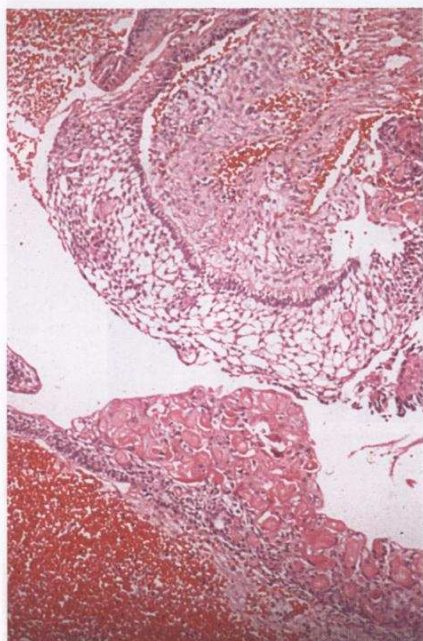
### Fibroma odontogénico

Neoplasia fibroblástica con una proporción variable de epitelio odontogénico aparentemente inactivo.<sup>1</sup> Se presenta como una lesión ósea central, aunque esporádicamente aparecen publicaciones de la variante periférica.<sup>2</sup>

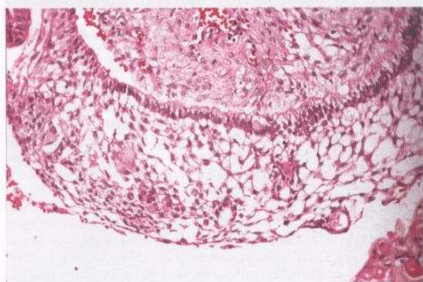
**Frecuencia:** es una lesión benigna de escasa observación; de 2.223 tumores odontogénicos recopilados por Gorlin y Goldman,<sup>3</sup> sólo alcanza al 0.31 % de ellos.

**Edad:** se observa preferentemente en adultos jóvenes, con un promedio de 27 años.<sup>4</sup>

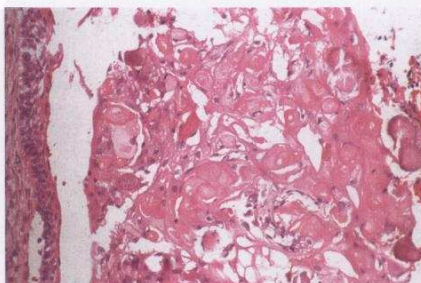
**Sexo:** para algunos autores presenta ligera supremacía en la mujer.



E



F



G



H

Fig. 29-21. (Cont.) E, HE  $\times 200$ : sector de membrana con cambio ameloblastomatoso similar, con degeneración retículo estelar y empalmeamiento basal de las células con disposición antibasal de los núcleos. Enfrente áreas de epitelio fantasma en vías de calcificación. F, HE  $\times 200$ : aproximación del epitelio de tipo ameloblastomatoso. G, HE  $\times 200$ : área de epitelio fantasma, en vías de calcificación. H, HE  $\times 200$ : membrana del quiste, con epitelio estratificado de 4-5 hileras celulares; forma la parte mayor de esta lesión.

**Ubicación:** posee afinidad por el maxilar inferior en alrededor del 70% de los casos; dentro de éste predomina en la rama horizontal.

**Características clínicas:** cuando adquiere un tamaño considerable origina deformación facial. Su crecimiento suele ser lento y asintomático.

La mucosa que recubre a la neoplasia posee color normal.

**Aspecto radiográfico:** se presenta en la mayoría de los casos como una lesión radiolúcida, unicavitaria de contenido homogéneo, difícil de diagnosticar por su similitud

con otras entidades más observables. Con menos frecuencia presenta un aspecto multilocular, con tabiques óseos menor definidos que el ameloblastoma. En su interior puede observarse en alrededor del 12% de los casos áreas radioopacas generadas por la formación de cemento, dentina y hueso;<sup>3,5</sup> se denomina fibroma odontogénico calcificado.<sup>6</sup>

Sus límites suelen ser bien definidos y no presenta una esclerosis marginal notoria. El tamaño suele ser de 2 a 4 centímetros y en general es mayor en la variante multilocular.<sup>5</sup>

Las  
por la  
observ  
cita de  
En  
cavitar  
corona  
ejempl  
Las  
das e  
(fig. 2  
La  
nos ca  
te.<sup>8</sup>

Mixor

Nec  
redond  
de.<sup>1</sup>

Se  
genera  
maxila  
xoma

El t  
en 187  
zada.

Se  
viable,  
los tej  
reperc

Fre  
observ  
totalid

Eda  
docum

Sex  
o la m

Ubí  
supre

ro pre

Car

ridad

debid

La c

va la c

terísti

mient

descri

ducto

La

norma

Asp

ser su

mará

La

inicial

el con

En su

das h

lesión



Las corticales maxilares pueden hallarse rechazadas por la lesión, su destrucción no es una característica observable. Una reacción en forma de "rayo de sol" se cita de manera excepcional.<sup>7</sup>

En numerosas ocasiones, especialmente la forma unicavitaria que no presenta calcificaciones, se asocia con la corona de un diente no erupcionado y se confunde por ejemplo con un quiste dentígero.

Las piezas dentarias vecinas pueden hallarse desplazadas e incluso presentar reabsorción en el área radicular (fig. 29-22A, B y C).

La recidiva está descrita excepcionalmente, en algunos casos después de 9 años de tratado quirúrgicamente.<sup>3</sup>

### Mixoma

Neoplasia localmente invasora constituida por células redondeadas y angulosas con abundante estroma mucoidal.<sup>1</sup>

Se trata de una entidad de comportamiento por lo general agresivo de observación casi exclusiva a nivel maxilar, conocida también como mixofibroma, fibromixoma y mixoma odontogénico.

El término del epígrafe fue incorporado por Virchow en 1871 y es el más utilizado en la bibliografía actualizada.

Se presenta en dos tipos; el central mucho más observable, al cual nos referimos y el periférico que afecta a los tejidos blandos vecinos al hueso, con escasa o nula repercusión a nivel radiográfico.

**Frecuencia:** no constituye un tumor odontogénico de observación excepcional, ya que alcanza del 3 al 6% de la totalidad de los tumores odontogénicos.<sup>2</sup>

**Edad:** se presenta alrededor de los 30 años. Es raro de documentar antes de los 10 y después de los 50 años.<sup>3,4</sup>

**Sexo:** no presenta marcada preferencia por el hombre o la mujer.

**Ubicación:** algunos autores consideran que no existe supremacía por uno u otro maxilar, otros le otorgan ligero predominio a la mandíbula.<sup>2</sup>

**Características clínicas:** en general posee la particularidad de mostrar un crecimiento relativamente rápido debido a la acumulación de sustancia mucoidal.<sup>5</sup>

La deformación que origina en casos avanzados, motiva la consulta del paciente. El dolor no es un signo característico, en algunos casos existe movilidad y desplazamiento dentario. La pariestesia del labio inferior suele describirse cuando el tumor afecta el contenido del conducto dentario inferior.

La mucosa que tapiza la lesión suele poseer un color normal.

**Aspecto radiográfico:** la imagen radiográfica puede ser sugestiva, pero el diagnóstico final siempre se confirmará por la anatomía patológica.

La estructura interna del tumor muestra en sus etapas iniciales un sutil aumento de los espacios medulares, con el consiguiente adelgazamiento de las trabéculas óseas. En su interior pueden apreciarse áreas óseas no destruidas hasta el momento del estudio radiográfico por la lesión. Este estado de infrecuente documentación se

observa en forma prácticamente inmejorable con las técnicas retroalveolares.

Los límites de las cavidades son lisos y los tabiques óseos que las separan suelen ser menos gruesos que los que presenta el ameloblastoma, entidad con la que el diagnóstico diferencial es difícil, en especial cuando presenta el aspecto denominado en "pompas de jabón".

El tamaño del tumor es diverso, desde casos incipientes descubiertos en un estudio radiográfico habitual, hasta los que ocupan gran parte del maxilar e incluso estructuras anatómicas lindantes, como por ejemplo el seno maxilar. La forma que adquiere es diversa; la variante policavitaria o multicavitaria presenta un aspecto similar a las "burbujas o pompas de jabón" con cavidades esféricas, en general más pequeñas que lo que suele presentar el ameloblastoma. En otras ocasiones las trabéculas se disponen formando ángulos diedros agudos, obtusos o rectos, esta última alternativa se ha denominado en forma de "encordado de raqueta de tenis" por su similitud con ese accesorio deportivo. La variante unicavitaria redondeada u oval, menos frecuente que la anterior, se caracteriza por presentar un área radiolúcida de tamaño mayor que la anterior.

Las corticales maxilares suelen estar adelgazadas, rechazadas o destruidas por la lesión; esta última situación posibilita al tumor irrumpir en los tejidos blandos vecinos al hueso. En estos casos el aporte de la técnica oclusal con incidencia perpendicular ha mejorado con el uso de técnicas imagenológicas más precisas como la tomografía computarizada, especialmente con ventana blanda, y la resonancia magnética.<sup>6</sup>

Excepcionalmente se han citado casos de mixomas que produjeron a nivel periosteal osteogénesis reaccional en forma de "rayo de sol", que hicieron presumir radiográficamente la existencia de un lesión maligna, como por ejemplo un osteosarcoma.<sup>7</sup>

Las piezas dentarias próximas al mixoma pueden hallarse desplazadas e incluso experimentar algún tipo de reabsorción radicular en un porcentaje cercano al 10% de los casos.<sup>8</sup> Este porcentaje es mayor cuando se observan los dientes extraídos durante el acto quirúrgico (figs. 29-23 a 29-27).

De existir dientes retenidos suelen ser rechazados por el tumor hacia lugares fuera de lo común.

Las cavidades vecinas como el seno maxilar o las fosas nasales pueden estar afectadas por el tumor, idéntica posibilidad existe con el conducto dentario inferior. Como se expresó con anterioridad, el aporte de la radiología convencional se deberá complementar con la tomografía y la resonancia magnética. En esta última y en atención a la riqueza del contenido acuoso del mixoma, se presenta cuando se estudia en T2 como un imagen hiperintensa que destaca las márgenes del tumor con respecto a los tejidos vecinos.<sup>9</sup>

El diagnóstico diferencial es difícil por su similitud radiográfica con otras entidades de similares características (ameloblastoma, granuloma gigantomielocelular, etc.).

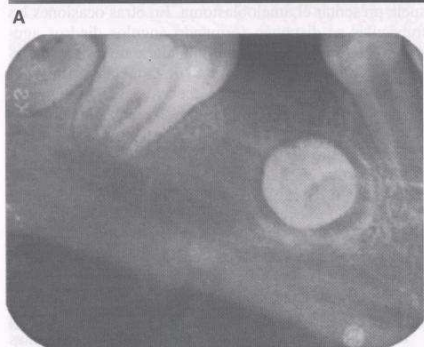
Con atención a su potencial recidivante, considerado por diversos autores de entre un 10 y un 35%, es imprescindible un control clínico radiográfico durante por lo menos 5 años.<sup>5</sup>



ambio ame-  
empaliza-  
cios. En-  
HE >200;  
<200: área  
membrana  
forma la

nos fre-  
abiques  
su inte-  
os casos  
cemen-  
otogéni-

nta una  
de 2 a 4  
multilo-



**Fig. 29-22. Fibroma odontogénico.** A. Técnica extrabucal de rama horizontal. Imagen osteolítica de borde poco definido que abarca el área de los premolares y el primer molar, con reacción osteogénica en la basal del maxilar inferior. El germen del segundo premolar se halla en malposición. B. Radiografía periapical que complementa el estudio anterior. C. Imagen oclusal con incidencia normal que pone en evidencia la reacción periosteal en forma de "rayo de sol" en ambas tablas, siendo más notoria en la interna. D. Se aprecian islotes de epitelio odontogénico inactivo en la vecindad de cuerpos calcificados de tipo cemento-símiles. El tejido fibroso es maduro con áreas algo más laxas.

### Cementoblastoma benigno

Neoplasia caracterizada por la formación de láminas de tejido semejante al cemento, que puede contener gran número de líneas de aposición y no estar mineralizado

en la periferia de las masas o en las zonas de proliferación más activa.<sup>1</sup> En la agrupación de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines realizadas por la OMS en el año 1972 se incluía en los denominados cementomas junto al fibroma cementificante, a



Fig. 29-23. Mixoma. A y B. Las radiografías panorámica, periapical y oclusal muestran la disposición multilocular de la lesión, el desplazamiento del canino inferior y el rechazo de ambas tablas del maxilar. C. Se aprecia tejido conjuntivo laxo, mixoide, con sustancia intercelular débilmente eosinófila y con células dispersas, fusiformes o estrelladas. Presenta variable contenido de material colágeno (fibromixoma).

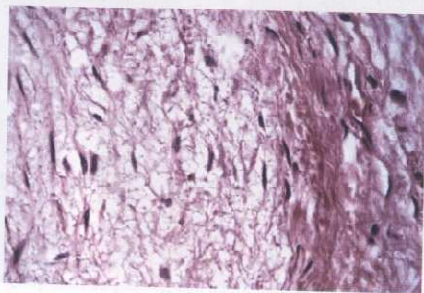
A



B

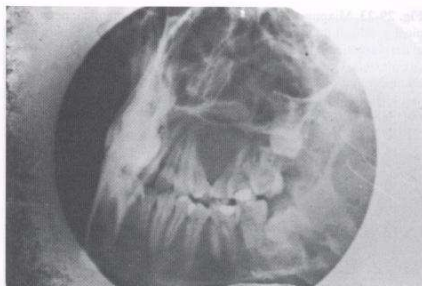


C





A



B

Fig. 29-24. Mixoma. A. Radiografía extrabucal del maxilar superior: Lesión piriforme ubicada en los premolares, con desviación de sus ejes mayores. B. Radiografía periapical: pone de manifiesto la multilobularidad de la lesión.

la displasia cementaria periapical y al cementoma gigante.<sup>1</sup>

En la clasificación realizada veinte años después por la misma organización el tumor en consideración fue separado de las tres últimas patologías mencionadas y forma parte de las neoplasias derivadas del ectomesénquima odontogénico con inclusión de epitelio odontogénico o sin ella, junto al mixoma y el fibroma odontogénico.<sup>2</sup>

El nombre de cementoma verdadero con que también se lo conoce fue propuesto por Norberg en 1930, quien parece ser el primero en descubrir la lesión.<sup>3</sup>

De acuerdo con Pindborg<sup>4</sup> la denominación del encazamiento fue propuesta por Kramer en una comunicación personal realizada en Londres.

**Frecuencia:** es una neoplasia de infrecuente observación que corresponde a menos del 1% de la totalidad de

tumores odontogénicos. En la revisión de Regezi y col.<sup>5</sup> de 706 tumores odontogénicos sólo hallaron un caso.

**Edad:** se observa preferentemente en personas jóvenes comprendidas entre la segunda y la tercera décadas de vida.

**Ubicación:** en alrededor del 75% de los casos es registrado en el maxilar inferior, en especial en el sector posterior en relación con el primer molar.

Luego se observa en el área de los premolares y el segundo molar.

Es raro de documentar en el sector anterior de ambos maxilares y en relación con la dentición temporaria.

**Características clínicas:** en general crece en forma lenta y progresiva; si adquiere un volumen considerable causa deformación maxilar. Es raro que involucre el conducto dentario inferior, no obstante si ejerce presión

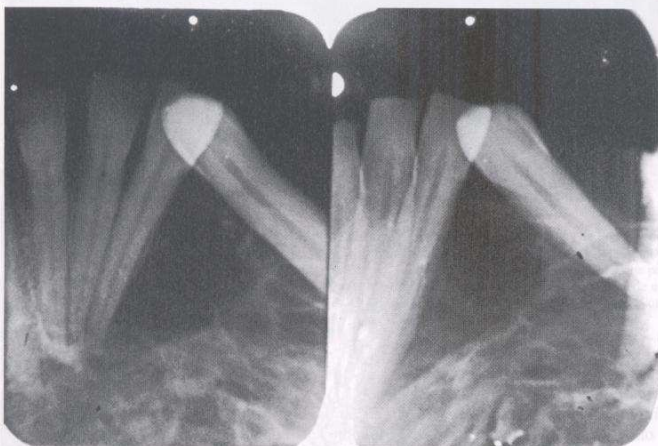


Fig. 29-25. Mixoma. La radiografía periapical muestra múltiples cavidades de distinto tamaño y separación de los dientes aledaños a la lesión.

Fig. 29-2  
les, separ

sobre s  
sos e i  
invaria  
to que  
La n  
Aspe  
efectúe  
La e  
tres po

1) Fase  
da,  
peri  
difia  
lesia  
2) Fas  
den  
eler  
con  
3) Fase  
deb  
cadi  
pret  
El la  
ponde





Fig. 29-26. Lesión multilocular con cavidades de dimensiones disímiles, separadas por delgados tabiques óseos.

sobre sus paredes óseas puede provocar síntomas dolorosos e incluso parestesia del labio inferior.<sup>6</sup> El diente casi invariablemente adherido al tumor posee vitalidad excepto que sea asiento de alguna patología.

La mucosa que tapiza la lesión es de color normal.

**Aspecto radiográfico:** depende del momento en que se efectúe el estudio.

La estructura interna del tumor puede agruparse en tres posibilidades:

- 1) Fase osteolítica: se presenta como una zona radiolúcida, homogénea y unicavitaria situada en la región periapical de un diente. Este período de inmadurez es difícil de documentar y a veces se confunde con una lesión apical.<sup>7</sup>
- 2) Fase cementoblástica: en instancias más avanzadas dentro del área radiolúcida se observan una serie de elementos radioopacos de forma redondeada, que le confieren una imagen mixta.
- 3) Fase de maduración: el contenido radioopaco avanza debido al aumento y agrupación de las zonas calcificadas antes mencionadas. Estas formaciones se interpretan como láminas de tejido semejante al cemento.<sup>1</sup>

El límite de la lesión es neta, bien definido y corresponde a un halo de tejido periférico no calcificado, de

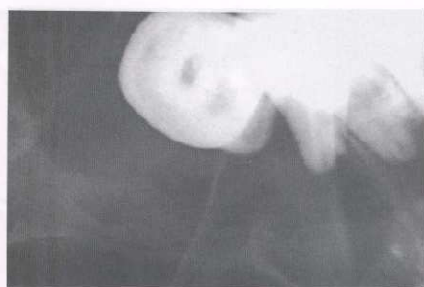


Fig. 29-27. La evidente disposición de trabéculas rectangulares en la estructura interna del tumor es determinada en la radiografía periapical. Obsérvese la reabsorción radicular del primer premolar inferior.

espesor más o menos uniforme que rodea a la zona calcificada. Es un hallazgo inconstante la presencia de un hueso esclerótico a su alrededor.

El tamaño del tumor suele ser de entre 1 y 3 centímetros, aunque se citan casos de más de 6 centímetros. La forma suele ser esférica, en especial cuando se relaciona con el primer molar inferior.

El tumor se halla casi siempre en íntima relación con la raíz del diente, que presenta un grado variable de reabsorción radicular (figs. 29-28 y 29-29).<sup>8</sup>

Las corticales vestibular y lingual suelen ser rechazadas en forma considerable y uniforme, cuando el tumor es voluminoso. Las técnicas radiográficas oclusales con incidencia perpendicular pueden poner en evidencia un aspecto similar a rayos de sol, conferido por las espículas de cemento que se dirigen desde el centro del tumor hacia su periferia. También puede observarse una disposición similar al hueso pagetoide o displásico.

La recidiva del cementoblastoma benigno se ha citado en forma excepcional.<sup>9</sup>

#### Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia

Tumor benigno probablemente derivado de la cresta neural, que aparece sobre todo en el maxilar superior de los lactantes.<sup>1</sup>

Fue descrito por Krompecher en el año 1918 en un niño de dos meses de edad, con la denominación de melanocarcinoma congénito.<sup>2</sup>

Se lo llamó también progonoma melanótico, tumor de anlage retinal, teratoma o ameloblastoma pigmentado y retinoblastoma. Esta rica sinonimia ha dejado de emplearse, y se ha impuesto el nombre del epígrafe a propuesta de Borello y Gorlin.<sup>3</sup>

En la clasificación de tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines, realizada por la Organización Mundial de la Salud en el año 1972, se hallaba incluido dentro de las neoplasias y otros tumores relacionados con el aparato odontogénico. Veinte años después en una nueva agrupación de entida-

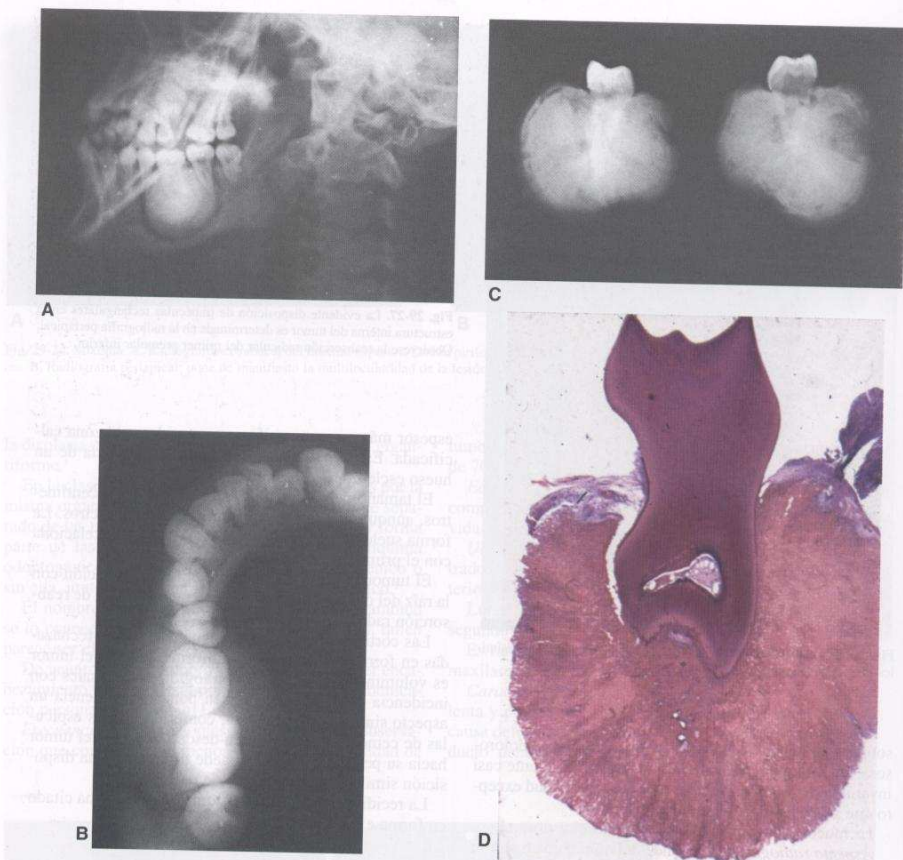


Fig. 29-28. Cementoblastoma benigno. A. Técnica extrabucal de rama horizontal: masa radioopaca homogénea con una amplia zona radiolúcida que la separa del tejido óseo normal. Obsérvese el rechazo del conducto dentario inferior hacia la basal maxilar. B. Radiografía oclusal: se observa un aspecto similar a "vidrio esmerilado" que eventualmente presenta el tumor. C. Pieza posoperatoria: pone de manifiesto la característica intrínseca de la lesión y su íntima relación con el molar afectado. D. Corte histológico que muestra el cementoblastoma unido a la raíz dentaria.

(Continúa)

des lo excluye de la lista de tumores odontogénicos para ubicarlo en el rubro denominado "otros tumores".

**Frecuencia:** es de rara observación, los casos presentados en la literatura especializada que no merecen objeciones son alrededor de 200 de acuerdo con un estudio realizado en 1998.<sup>4</sup>

**Edad:** en cerca del 95% de los casos se documenta en niños menores de un año.

**Sexo:** no presenta marcada supremacía en el hombre o la mujer.

**Ubicación:** se lo observa en alrededor del 90% de los casos en la zona anterior del maxilar superior. Se han publicado un reducido número de tumores aparentemen-

te idénticos en otras regiones como por ejemplo maxilar inferior, huesos del cráneo, fosa nasal, cerebro, útero, mediastino y hombro.<sup>5,6</sup>

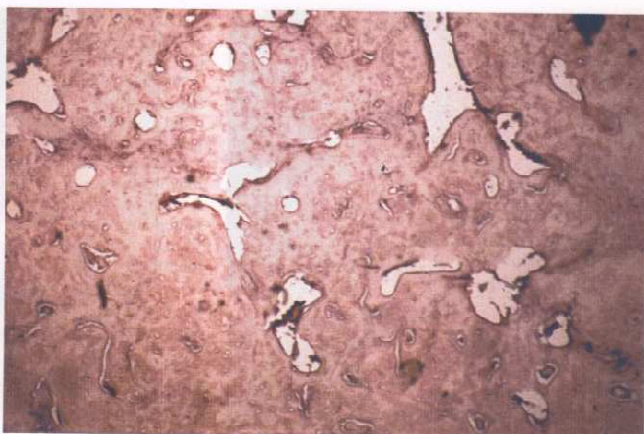
**Características clínicas:** es un tumor benigno, pero con un crecimiento rápido y localmente invasor. Cuando adquiere un volumen considerable interfiere en la succión y la deglución; posee una implantación generalmente sésil y es firme a la palpación. La mucosa que lo cubre habitualmente no se halla ulcerada y suele mostrar pigmentación melánica. En los exámenes de laboratorio se puede detectar en la orina del paciente un aumento en la excreción del ácido vanilmandélico, dato diagnóstico de especial significación.<sup>2</sup>

Fig. 29.  
de la le  
tejido c  
tario co  
les inte  
recuerd  
F. Otra  
que mu  
to, rode  
cement  
Los esp  
están c  
juntivo

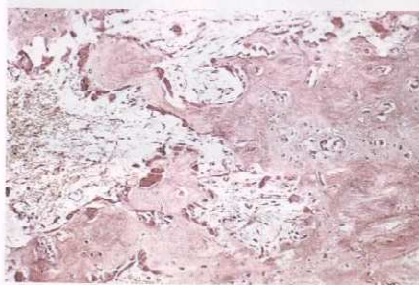
Asp  
tura in  
vesada  
mente  
en las  
interio  
Los  
res, au  
cortica  
más d  
La  
La  
zada y  
halla c  
Los  
hallan  
mient  
No  
sinusa  
En  
cráneo  
de "ra  
ma.



**Fig. 29-28. (Cont.) E.** Histología de la lesión anterior que muestra tejido calcificado de tipo cementario con pequeñas luces de canales interconectados entre sí que recuerdan los canales de Havers. **F.** Otra toma de la misma lesión que muestra un sector de cemento, rodeado de cementoblastos y cementoclastos en la periferia. Los espacios entre las trabéculas están ocupados por tejido conjuntivo vascularizado.



**E**



**F**

**Aspecto radiográfico:** se trata de una lesión de estructura interna radiolúcida, eventualmente se encuentra atravesada por algunos tabiques óseos remanentes generalmente dispuestos en forma lineal, detalle bien observado en las técnicas retroalveolares. El tumor no genera en su interior ningún tipo de calcificación.

Los límites son habitualmente indefinidos e irregulares, aunque a veces se hallan delineados por una delgada cortical. Puede evolucionar hasta adquirir un tamaño de más de cinco centímetros.

La forma del tumor suele ser redondeada u oval.

La cortical externa del maxilar puede hallarse desplazada y la cripta ósea que rodea al diente en formación se halla casi invariablemente destruida.

Los gérmenes dentarios especialmente temporarios se hallan desplazados de su lugar habitual debido al crecimiento tumoral.<sup>7</sup>

No resulta infrecuente el compromiso a nivel nasal o sinusal (fig. 29-30A, B y C).

En algunos casos presentados a nivel de los huesos del cráneo se ha mencionado un aspecto reaccional en forma de "rayo de sol", que simula por ejemplo un osteosarcoma.

Los casos de recidiva se consideran de entre un 10 y un 15%.<sup>8</sup> La malignización del tumor se ha descrito en forma esporádica.<sup>9,10</sup>

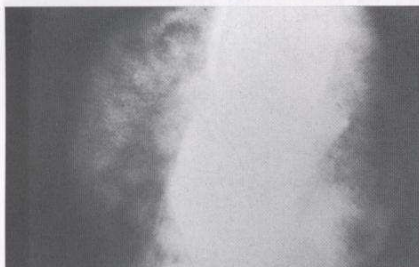
## TUMORES ODONTOGÉNICOS MALIGNOS

Constituyen entidades patológicas de excepcional observación. La Organización Mundial de la Salud los divide en carcinomas odontogénicos y sarcomas odontogénicos. Los primeros se clasifican en tres variantes: ameloblastoma maligno; carcinoma intraóseo primitivo y otros carcinomas originados en el epitelio odontogénico, incluso en quistes odontogénicos. Los sarcomas odontogénicos se subdividen en fibrosarcoma ameloblástico y odontosarcoma ameloblástico.<sup>1</sup>

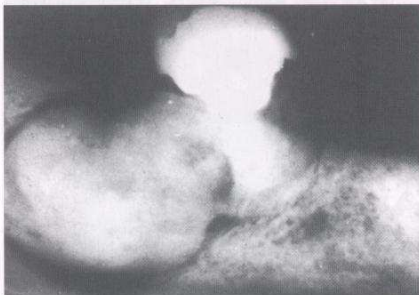
### Carcinomas odontogénicos

#### Ameloblastoma maligno

Neoplasia en la que se muestra el patrón de un ameloblastoma y rasgos citológicos de malignidad, por el cre-



A



B

Fig. 29-29. Cementoblastoma verdadero. A. Radiografía periapical con una lesión radioopaca adherida al molar inferior, con halo radiolúcido circundante. B. Radiografía oclusal que pone de manifiesto características pagetoides del tumor.

cimiento primario en los maxilares y/o por cualquier crecimiento metastásico. Los tumores que cumplen estos criterios pueden surgir como resultado de un cambio maligno de un ameloblastoma preexistente o como un ameloblastoma primario maligno no precedido por un ameloblastoma convencional.<sup>2</sup>

La mayoría de los casos presentados muestran una lesión osteolítica de bordes irregulares, que no difiere radiográficamente de otras lesiones malignas de naturaleza no odontogénica.

Diversos autores publican lesiones metastásicas en cráneo, pulmones y ganglios linfáticos.<sup>3,5</sup>

#### **Carcinoma intraóseo primitivo**

Carcinoma de células escamosas que aparece dentro del maxilar, sin conexión inicial con la mucosa bucal y desarrollado presumiblemente de residuos del epitelio odontogénico.<sup>2</sup>

Su frecuencia es difícil de determinar en virtud de que una cantidad considerable de casos presentados no pueden excluir en forma inapelable que no se trate de un carcinoma de encía que invade el hueso subyacente. No obs-

tante, en función de la casuística existente aparece como el más observable de los tumores odontogénicos malignos.

Se presenta en personas de alrededor de 60 años, con ligero predominio del sexo masculino.

En más del 75% de los casos se documenta en el maxilar inferior, en especial en el área posterior.<sup>6</sup>

**Características clínicas:** suelen ser dolor, parestesia y movilidad dentaria como síntomas cardinales.

**Aspecto radiográfico:** se presenta como una lesión radiolúcida y unilocular de bordes en general indefinidos y sin cortical envolvente; eventualmente se citan formas multiloculares.<sup>6,9</sup>

#### **Otros carcinomas originados en el epitelio odontogénico, entre ellos en quistes odontogénicos**

Se ha subrayado que los quistes odontogénicos queratinizantes son más proclives a malignizar que los no queratinizantes;<sup>1</sup> afortunadamente esta transformación no es frecuente.<sup>10,11</sup>

#### **Sarcomas odontogénicos**

##### **Fibrosarcoma ameloblástico (sarcoma ameloblástico)**

Neoplasia de estructura semejante a la del fibroma ameloblástico, pero cuyo componente mesodérmico presenta las características de un sarcoma.<sup>1</sup> No presenta aspectos clínico-radiográficos disímiles de los mencionados precedentemente.<sup>12,13</sup>

##### **Odontosarcoma ameloblástico**

Neoplasia muy rara, semejante al sarcoma ameloblástico pero en la que se forman pequeñas cantidades de dentina displásica y de esmalte.<sup>1</sup>

Radiográficamente dentro del área osteolítica pueden observarse zonas radioopacas producto del tejido dentario ya mencionado.

#### **TUMORES NO ODONTOGÉNICOS MALIGNOS**

Las neoplasias malignas que se describen a continuación son sólo algunas de las que pueden presentarse a nivel maxilar. A veces tienen su génesis en los tejidos blandos vecinos al tejido óseo, son la manifestación maxilar de tumores malignos situados en otros órganos o bien se originan en el interior del hueso y desde allí irrumpen, en algunas ocasiones, en los tejidos blandos aledaños.

Su detección prematura a nivel clínico-radiográfico es fundamental desde que poseen un pronóstico incierto, que en algunas ocasiones pone en peligro la vida del paciente. En ese contexto el odontólogo desempeña un papel preferencial especialmente en los tumores que se originan en los tejidos blandos, por tener una visión directa de sus primeras manifestaciones clínicas.

B





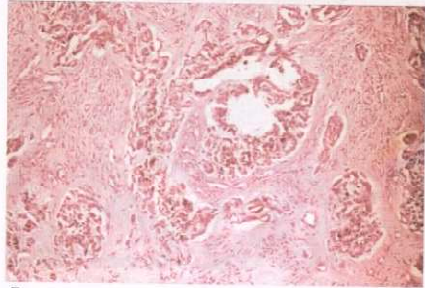
A



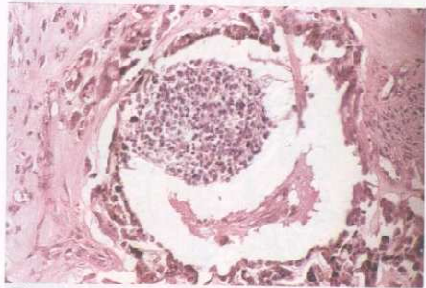
B



C



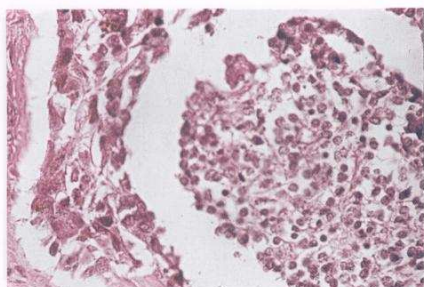
D



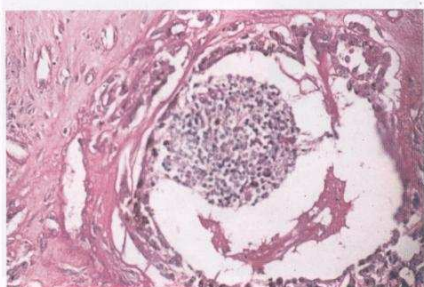
E

**Fig. 29-30.** Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia. **A.** Foto clínica que muestra las características del tumor. **B.** Técnica extra-bucal lateral del área afectada utilizando radiaciones blandas, en la que se confirma la deformación facial. **C.** Radiografía periapical que registra la malposición dentaria, las características intrínsecas de la lesión, sus bordes y la expansión de la tabla ósea del maxilar superior. **D.** HE  $\times 100$ : se trata de un tumor situado debajo de la mucosa pavimentosa bucal, de patrón organoide, que asocia estructuras redondeadas complejas, con formación de tubos, alvéolos y nidos separados entre sí por estroma fibrocelular vascularizada. **E.** HE  $\times 200$ : estructura organoide "glomeruloide" que en sector periférico está constituido por una población de células de mayor tamaño "epitelioides", con pigmento citoplasmático parduzco (melanina), y un sector central constituido por elementos celulares más pequeños, sin pigmento, de núcleos redondeados, más oscuros (reproducen la estructura del neuroblasto).

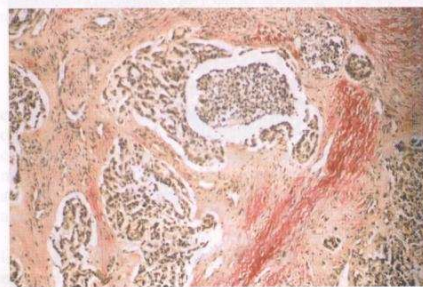
(Continúa)



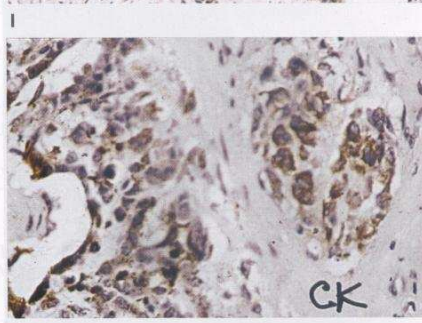
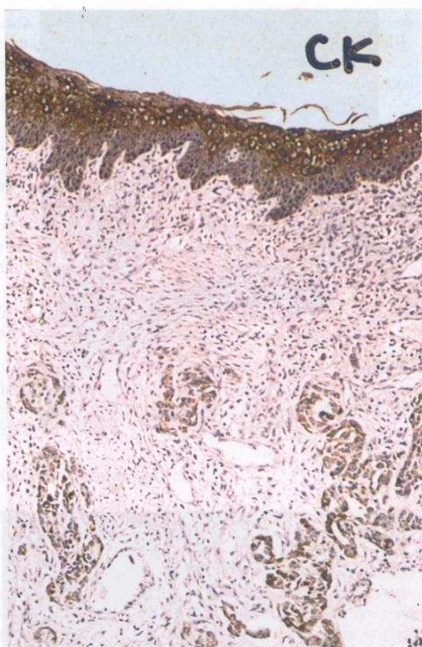
F



G



H



J

Fig. 29-30. (Cont.) F. HE  $\times 400$ : una aproximación de una estructura "glomeruloide" en la cual se discriminan ambas poblaciones celulares: a la derecha las células son de mayor talla y alojan pigmento pardo citoplasmático. En el centro de la cavidad en cambio, las células son más pequeñas, de núcleos oscuros, redondeados, con citoplasma claro, "fibrilar", sin pigmento citoplasmático. G. PAS  $\times 200$ : esta técnica realza la estroma fibroconjuntiva y vascular. No tiñe las células tumorales propiamente dichas. El contenido luminal es PAS +. H. Tricrómico de Van Gieson  $\times 200$ : la estroma fibro-conjuntiva con producción de colágeno capta la fucsina (rojiza) y el resto permanece amarillento. I. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 100$ : epitelio pavimentoso de cubierta positivo en el citoplasma de sus células. También se observa positividad en citoplasma de células tumorales. J. Citoqueratina (AE1+AE3),  $\times 400$ : positividad citoplasmática franca en células tumorales, indicando la presencia en estas células de citoesqueleto epitelial.

(Continúa)



K



L



M

Fig. 29-30. (Cont.) K. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 100$ : epitelio pavimentoso de cubierta positivo en el citoplasma de sus células. También se observa positividad en citoplasma de células tumorales. L. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 400$ : positividad citoplasmática franca en células tumorales, indicando la presencia en estas células de citoesqueleto epitelial. M. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 400$ : positividad citoplasmática franca en células tumorales, indicando la presencia en estas células de citoesqueleto epitelial.

### Carcinoma

Son tumores que se originan en el epitelio y se caracterizan por su capacidad de invadir los tejidos adyacentes y metastatizar.



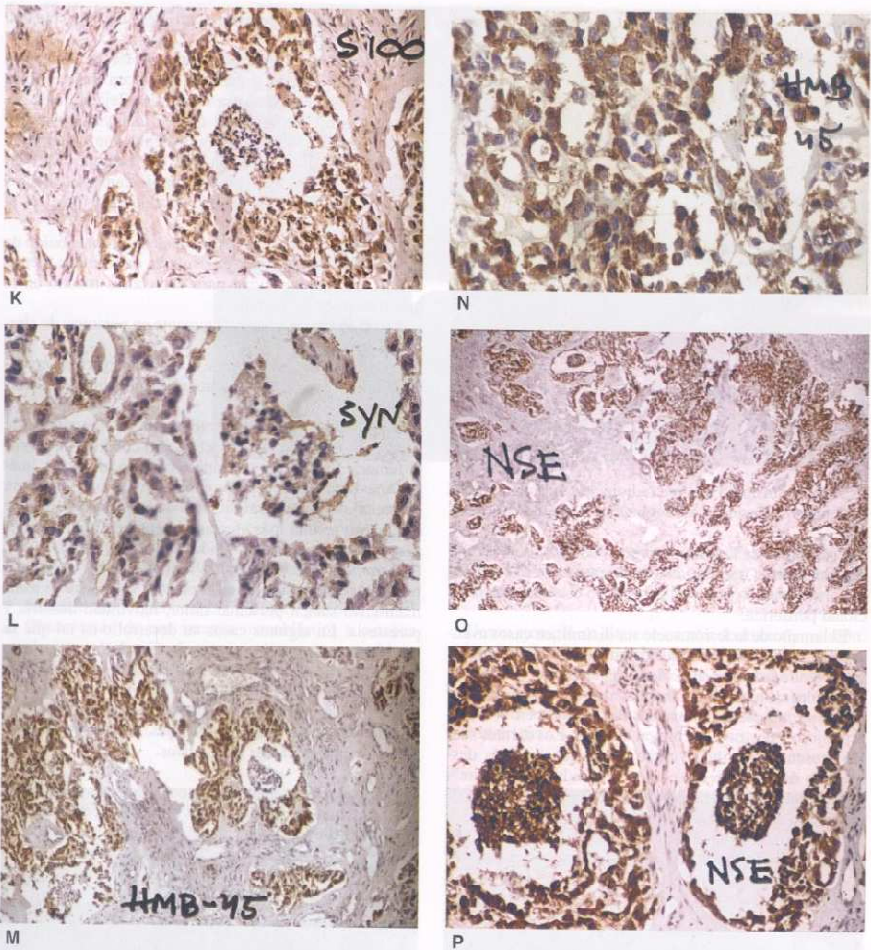


Fig. 29-30. (Cont.) K. Proteína S-100  $\times 200$ : Positividad citoplasmática en células tumorales de mayor tamaño. Menor positividad en población celular más pequeña que ocupa el centro de la estructura organoide. L. Sinaptofisina  $\times 400$ : presencia de gránulos positivos en algunas células tumorales. M. HMB-45  $\times 100$ : franca positividad citoplasmática en células tumorales de mayor talla que producen pigmento melánico. No se comprueba positividad en células más pequeñas. N. HMB-45  $\times 400$ : destacamos la positividad citoplasmática de las células tumorales de mayor talla. O. Enolasa neuro-específica (NSE)  $\times 40$ : positividad citoplasmática intensa en ambas poblaciones tumorales. P. Enolasa neuro-específica (NSE)  $\times 200$ : destacamos el mismo fenómeno a mayor aumento.

### Carcinoma periférico que afecta el tejido óseo

Son tumores malignos que provienen del epitelio vecino al tejido óseo, en especial de piso de boca, encía, mucosa alveolar y paladar. En otro capítulo de este libro se han comentado las características del cáncer bucal, por lo que sólo nos referiremos al diagnóstico por imágenes.

**Características radiográficas:** en los casos en que la invasión ósea que produce el tumor es incipiente, el estudio con técnicas retroalveolares y oclusales es demostrativo.

Lamentablemente el primer estudio por imágenes pone en evidencia la invasión ósea en más del 50% de los casos estudiados.<sup>1</sup>

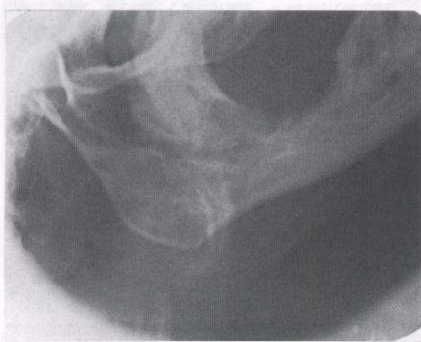


Fig. 29-31. Carcinoma de mucosa alveolar. Radiografía de rama horizontal con área osteolítica en forma de plato playo. Sus bordes son irregulares. El paciente refiere sensación de "adormecimiento labial".

Se presenta como un área radiolúcida, ocasionalmente se detecta la presencia de fragmentos de tejido óseo residual.<sup>2</sup>

Los límites de la lesión son poco definidos e irregulares. En algunas oportunidades presenta una erosión ósea en forma de plato playo en general sin osteogénesis reaccional periférica.<sup>3</sup>

El tamaño de la lesión suele ser disímil; en casos avanzados es de tal magnitud que origina una fractura patológica en alrededor del 10% de los pacientes.

La cortical maxilar le ofrece cierta resistencia al tumor pero una vez arrasada, avanza con rapidez en el tejido esponjoso y destruye la cortical alveolar. Los dientes suelen presentar movilidad como consecuencia de la destrucción ósea y aparecen como "suspendidos en el aire"; por lo general no presentan reabsorción radicular.

Cuando afecta el área próxima a la cortical que rodea al conducto dentario inferior suele destruirla, análoga circunstancia sucede con las cavidades neumáticas anexas al maxilar superior (figs. 29-31 a 29-37).

### Metástasis óseas

Diseminación de un tumor maligno hacia lugares distantes que se produce por el traslado de un grupo de células que se desprenden de él y originan un tumor secundario.<sup>1</sup>

El transporte de las células se realiza por diferentes caminos; en general los carcinomas producen metástasis por la vía linfática, en tanto que los sarcomas poseen predilección por la ruta sanguínea.

**Frecuencia:** las metástasis esqueléticas son la variedad más frecuente de tumores óseos.<sup>2</sup>

Para Yochum<sup>3</sup> cerca del 70% de todos los tumores óseos malignos son de origen metastásico. En función de su significativa frecuencia los cánceres de mama, próstata y pulmón suelen explicar la mayoría de las metástasis óseas, aunque entre otros, los tumores de riñón, intestino

grueso y delgado, estómago, tiroides, también pueden originarlas.

A nivel maxilar se calcula que el 1% de todos los tumores malignos del organismo producen focos en esos huesos.<sup>4</sup> Con seguridad esa cifra no refleja la realidad; acontece que es infrecuente que se incluya un examen radiográfico de los maxilares, excepto que el paciente presente una sintomatología que lo justifique. La búsqueda de esas lesiones comprende básicamente estudios radiográficos de la región pelviana, la caja torácica, la columna vertebral y el cráneo.

La utilización de la medicina nuclear ha contribuido de manera trascendental en la búsqueda de lesiones metastásicas, por su capacidad para detectarlas mucho antes que el examen radiográfico.

**Edad:** se observa preferentemente en personas de alrededor de 60 años.

**Sexo:** diversas estadísticas le otorgan ligera supremacía a la mujer, por la incidencia considerable del cáncer de mama.

**Ubicación:** las localizaciones más frecuentes de metástasis óseas son las vértebras, las costillas, la pelvis, el fémur, el húmero y el cráneo. Cuando afecta los huesos maxilares, posee preferencia por el inferior en un porcentaje de alrededor del 75% de los casos. Dentro de este hueso resulta más afectada la zona de la rama horizontal, por su riqueza en tejido hematopoyético.

**Características clínicas:** la mayoría de las metástasis recién instaladas son silentes; cuando su avance se torna manifiesto suelen presentar dolor, movilidad dentaria y parestesia. En algunos casos su desarrollo es tal que se produce una fractura "patológica". La pérdida de peso, la astenia, la anemia y la fiebre suelen ser signos cardinales de la enfermedad.

**Aspecto radiográfico:** las lesiones metastásicas no producen imágenes patognomónicas. La estructura interna puede presentar tres alternativas.

- 1) Observación de una imagen osteolítica: estas lesiones representan la mayoría de las metástasis con alrededor del 75% de los casos; se caracterizan por presentar un



Fig. 29-32. Carcinoma de mucosa alveolar. Paciente desdentado de 66 años. El tumor presenta bordes indefinidos y produjo una fractura "patológica" en el ángulo de la mandíbula.

Fig. 29-33. Mucosa alveolar con características similares.

Fig. 29-34. Área ósea con características similares.

Fig. 29-35. Área ósea con características similares.

Fig. 29-36. Área ósea con características similares.

Fig. 29-37. Área ósea con características similares.

Fig. 29-38. Área ósea con características similares.

Fig. 29-39. Área ósea con características similares.



Fig. 29-33. Carcinoma de mucosa alveolar. Presenta características radiográficas similares al caso anterior.



área radiolúcida producto de la destrucción del tejido óseo.

Proviene generalmente de cánceres de mama, pulmón, riñón, tiroides, estómago e intestinos.

A veces se confunden con lesiones periapicales<sup>5</sup> tumores odontogénicos<sup>6</sup> o afecciones periodontales.<sup>7</sup>

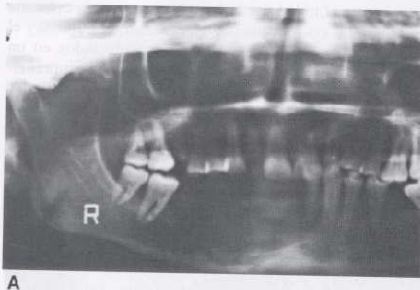
- 2) Observación de una imagen osteoblástica u osteoesclerótica: la lesión al principio lítica es ocupada por tejido óseo. Los tumores metastásicos que estimulan la formación de nuevo hueso provienen especialmente del cáncer de próstata, en menor medida del pulmón, el testículo, el estómago. Corresponden a cerca

del 15% de la totalidad de las lesiones en consideración.

- 3) Observación de una imagen mixta. Existen zonas líticas que alternan con áreas opacas; corresponden a alrededor del 10% de los tumores metastásicos.

Como ejemplo se citan en cáncer de mama y pulmón.

Los límites de la metástasis suelen ser imprecisos, como si se hubieran "borrado con una goma", sin área radiopaca circundante. El tamaño es disímil; en oportunidades el tumor secundario es más voluminoso que el que la originó.



A



B

Fig. 29-34. Carcinoma de mucosa alveolar. A. Radiografía panorámica: extensa zona osteolítica de borde anfractuoso con movilidad de los dientes vecinos al tumor. B. Radiografía oclusal con incidencia perpendicular: pone en evidencia la lesión en el plano basal.



Fig. 29-35. Carcinoma de piso de boca. El tumor presenta un crecimiento vertiginoso, con destrucción de la tabla interna del maxilar inferior e irrupción en el tejido esponjoso.

Las lesiones suelen ser solitarias; con menor asiduidad se cita la variante multicavitaria. Cuando la lesión se ubica próxima a los dientes, la destrucción ósea determina que se observen sin sostén óseo como si se hallaran "suspendidos en el aire". La reabsorción radicular es de observación infrecuente. Cuando el tumor contacta con la cortical maxilar la destruye e irrumpe en los tejidos blandos. Asimismo en forma ocasional se registra una reacción perióstica en forma de rayo de sol o de hoja de cebolla y masas de partes blandas.<sup>8</sup>

Cuando se sitúa en el maxilar superior suele provocar por ejemplo la lisis de la cortical del antro maxilar y las fosas nasales (figs. 29-38 a 29-41).

### Mieloma

Tumor maligno que suele provocar compromiso múltiple del hueso, que se caracteriza por la presencia de células redondas del tipo de las células plasmáticas pero con diversos grados de inmadurez e incluso con formas atípicas.<sup>1</sup>

Se conoce también como plasmocitoma, mielomatos, mieloma de células plasmáticas y enfermedad de



Fig. 29-36. Carcinoma de tejidos blandos. Lesión en forma de plato playo. El molar inferior se presenta sin sostén óseo.

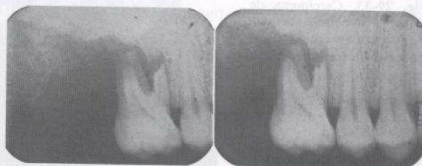


Fig. 29-37. Carcinoma de encía. Paciente de 43 años con movilidad dentaria acentuada del primer molar superior. La lisis de tejido óseo llega hasta la región apical.

Kahler. Esta última denominación se utiliza como homenaje al médico clínico de Praga, cuyas conferencias magistrales efectuadas a partir de 1889 posibilitaron un mayor conocimiento de la lesión.<sup>2</sup>

**Tipos:** existen dos formas de mieloma; el múltiple mucho más observable, que afecta diversos huesos y el llamado solitario que por hallarse ubicado en un solo hueso presenta en general un pronóstico más favorable. La existencia del mieloma solitario es cuestionada por diversos autores quienes sostienen que es presagio de la variante múltiple. No obstante Lo Muzio y col.<sup>3</sup> publicaron un caso en el maxilar que luego de seis años de tratado no presentaba manifestaciones de la enfermedad en otros huesos, ni en el mencionado con anterioridad.

**Frecuencia:** para Dahlin<sup>4</sup> constituye el tumor óseo maligno primitivo más frecuente; alcanza al 47% de su serie de 4.774 casos.

**Edad:** suele detectarse en personas comprendidas entre la 5ª y la 7ª década de vida. Los casos publicados en niños y adultos jóvenes constituyen una rareza.<sup>5,6</sup>

**Ubicación:** asienta con mayor predilección en los huesos que en el adulto contienen médula ósea roja.<sup>4</sup> La variante múltiple suele presentar una distribución amplia con notoria afinidad por la bóveda craneana, la columna vertebral, las costillas, la pelvis, el fémur, el húmero y el esternón. Los maxilares pueden verse afectados en un porcentaje de alrededor del 30%, con marcada supremacía por el inferior especialmente en los sectores posteriores.<sup>2</sup> El estudio sistemático de los maxilares de las perso-

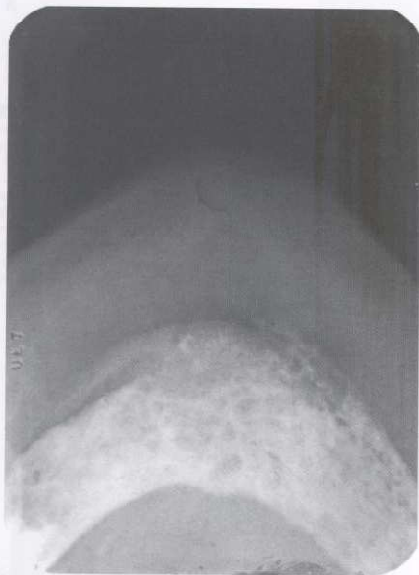


Fig. 29-38. Metástasis ósea por cáncer de pulmón. Radiografía panorámica de maxilar inferior con zona osteolítica de bordes irregulares. La mucosa bucal se presenta de color normal. El paciente de 70 años refiere sensación de anestesia en el labio inferior.





A



B

Fig. 29-39. Metástasis ósea por cáncer de tiroides. Las radiografías panorámica (A) y oclusal (B) del maxilar inferior reflejan la multilobularidad de la lesión y la destrucción de la tabla externa. Esta disposición de numerosas áreas osteolíticas es de observación infrecuente en las metástasis óseas.

nas afectadas, mediante por ejemplo la radiografía panorámica, puede aumentar su observación.

El odontólogo debe estar atento a las características clínico-radiográficas del mieloma en virtud de que en un porcentaje de alrededor del 12 al 15% de los pacientes presenta en los maxilares su primera manifestación.

**Características clínicas:** el dolor precoz suele ser la manifestación más mencionada por el paciente, a veces continuo e intenso, en especial durante el desplazamiento.



Fig. 29-40. Metástasis craneal. La radiografía de perfil pone en evidencia lesiones osteolíticas como consecuencia de un cáncer de intestino grueso, en un hombre de 75 años.

La pérdida de peso, la astenia, la fiebre, las náuseas, los vómitos, la insuficiencia renal y cardíaca suelen ser los aspectos cardinales del mieloma. La fractura "patológica" del maxilar se ha publicado en algunas ocasiones como producto del debilitamiento del área afectada.<sup>7</sup> A veces origina parestesia labial y movilidad dentaria.

La biopsia de la médula ósea permite el diagnóstico definitivo de la mayoría de los mielomas.

**Aspecto radiográfico:** en el estadio incipiente de la enfermedad existe un porcentaje de alrededor del 10% de los casos, en que el estudio imagenológico convencional en ocasiones es negativo.

En el resto de los casos se caracteriza por presentar áreas osteolíticas de contenido homogéneo, producto de la actividad de las células tumorales que originan la destrucción trabecular.

Esporádicamente se publican casos en que la estructura interna de la geoda presenta diversos grados de calcificación, sobre todo si el paciente ha sido tratado con quimioterapia o radioterapia.<sup>8</sup>

Los límites del tumor suelen ser netos y lisos, como si hubieran sido efectuados con un "sacabocados", sin presentar esclerosis periférica. El tamaño de las cavidades es disímil, desde algunos milímetros hasta un centímetro o más, su forma suele ser redondeada y con menor frecuencia oval.

A nivel maxilar puede ponerse en evidencia adelgazamiento, soplamiento y en instancias más avanzadas destrucción de las corticales. En forma excepcional se documenta una reacción perióstica en forma de rayo de sol.<sup>9</sup>

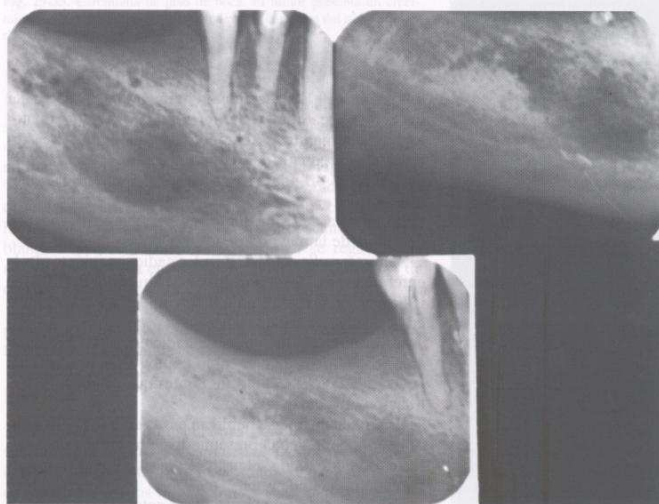
En algunos casos los dientes vecinos a la neoplasia presentan reabsorción radicular.

Cuando el mieloma se halla próximo al conducto dentario o a las cavidades neumáticas vecinas, como por ejemplo el seno maxilar, puede originar la destrucción de sus respectivas corticales e invadir esas regiones anatómicas (figs. 29-42 a 29-45).

Por último, la primera manifestación del mieloma puede ser extraósea, con compromiso de los tejidos blandos, en especial de las vías digestivas y respiratorias altas.<sup>10</sup>



A



B



Fig. 29-42. Mieloma múltiple. Radiografía de perfil de cráneo con múltiples lesiones radiolúcidas de diferentes tamaños y formas. Obsérvese la falta de condensación pericavitaria.

Fig. 29-41. Metástasis maxilar por un cáncer de pulmón. A y B. Radiografía lateral de rama horizontal y periapicales con área radiolúcida de bordes irregulares. El paciente de 59 años menciona el adormecimiento del labio inferior derecho.

### Osteosarcoma

**Concepto:** es un tumor maligno caracterizado por la formación directa de tejido óseo u osteoide por las células tumorales.<sup>1</sup>

**Frecuencia:** con excepción del mieloma, el osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más común.<sup>2</sup> En las grandes series evaluadas alcanza un promedio comprendido de entre el 20 y el 30%.

**Edad:** es más observable en la segunda década de vida, aunque a nivel maxilar se registra próximo a los cuarenta años. Cuando el osteosarcoma se documenta en personas cercanas a la sexta década puede coexistir con la enfermedad de Paget.

**Sexo:** tiende a existir un ligero predominio masculino.

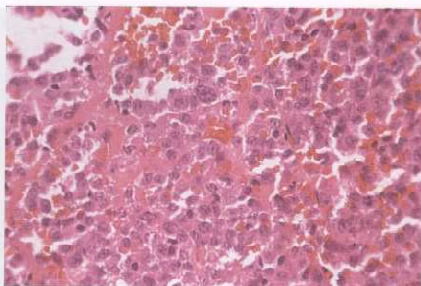
Fig. 29-41. Metástasis maxilar por un cáncer de pulmón. A y B. Radiografía lateral de rama horizontal y periapicales con área radiolúcida de bordes irregulares. El paciente de 59 años menciona el adormecimiento del labio inferior derecho.

Fig. 29-42. Mieloma múltiple. Radiografía de perfil de cráneo con múltiples lesiones radiolúcidas de diferentes tamaños y formas. Obsérvese la falta de condensación pericavitaria.

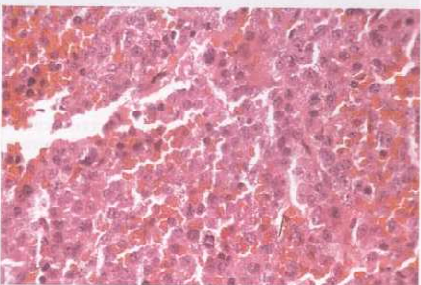




A



B



C

**Fig. 29-43.** Mieloma múltiple. A. Radiografía de perfil craneal. El cráneo y el maxilar inferior presentan numerosas áreas radiolúcidas de pequeño volumen. Otras regiones, como la pelvis, presentaban lesiones similares. B. HE  $\times 400$ : proliferación de células redondas, con anisocariosis moderada y cromatina en gruesos grumos dispuestos contra la membrana nuclear, remediando la estructura en "rueda de carro" característica de los plasmocitos. El citoplasma es sin embargo poco conspicuo. En los núcleos también se destacan gruesos nucléolos. Rica red vascular, con sectores de hemorragia intersticial recitante. C. H.E.  $\times 400$ , otro campo de características similares, en el que se aprecia además una mitosis en línea media, próximo al borde superior de la fotografía.



**Fig. 29-44.** Mieloma múltiple. Radiografía de cráneo con lesiones múltiples. El maxilar inferior no presentaba manifestaciones radiográficas de la enfermedad.



**Fig. 29-45.** Mieloma múltiple. La calota presenta las características típicas del tumor derivado de la médula ósea.

**Ubicación:** se presenta en cualquier hueso, pero posee notoria predilección por la metafisis de los huesos largos, en especial fémur, tibia y peroné. Su documentación en áreas alcedañas a la rodilla es destacada por diversos autores y alcanza alrededor del 50% de los casos. La ubicación en los maxilares no es preferencial dado que son afectados en un 4 a 7%, con ligera supremacía para el inferior.

**Características clínicas:** los aspectos más destacables son el dolor precoz y el crecimiento vertiginoso, con invasión del hueso a los tejidos blandos vecinos y mani-

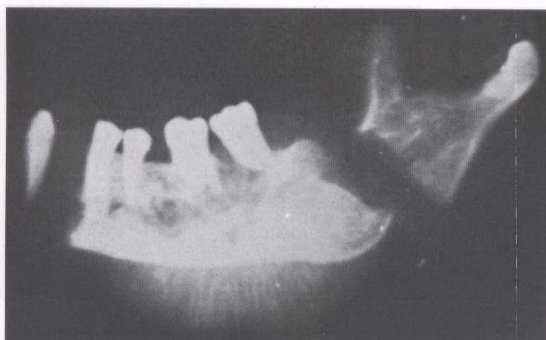


Fig. 29-46. Osteosarcoma. Pieza posoperatoria correspondiente al maxilar inferior. La lesión originada en la rama horizontal parece poco trascendente, aunque se observan algunas áreas radiolúcidas. Por el contrario, se observa una notable reacción cortico-periostea de tipo transversal, con el aspecto de "rayo de sol".

festándose por lo general como una masa blanda voluminosa.

Cuando el tumor se relaciona con el nervio dentario inferior suele originar parestesia en el labio. Su percepción por parte del paciente suele ser motivo de la consulta al profesional, que deberá considerarla en forma minuciosa.

Si se halla próximo a las piezas dentarias puede originar su movilidad.

**Aspecto radiográfico:** la imagen del osteosarcoma depende básicamente de la magnitud de la destrucción ósea y de la calidad y la cantidad del hueso formado por éste. La sustancia osteoide que también origina no se detecta en el estudio radiográfico.

La estructura interna en sus primeros estadios se caracteriza por la observación de un área radiolúcida que afecta el tejido esponjoso. En la mayoría de los casos y en forma prácticamente sincrónica se genera un tejido óseo desordenado, de baja calidad, que va ocupando la

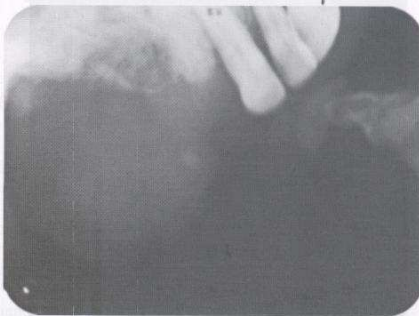
zona osteolítica y determina un aspecto moteado o francamente opaco. Esta reacción propia del tumor se denomina osteogénesis tumoral.<sup>3</sup> Los límites de la neoplasia son mal definidos, irregulares, como si se hubieran "borrado con una goma".

El tamaño es diverso, desde sólo algunos milímetros hasta lesiones que ocupan gran parte del hueso maxilar y las zonas vecinas.

Los hallazgos radiográficos factibles de observar cuando el tumor origina cambios a nivel de la cortical maxilar y del periostio se denominan osteogénesis reaccional, que puede ser de dos tipos: longitudinal o transversal.<sup>3</sup> La primera se caracteriza por la generación de delgadas láminas óseas, paralelas al hueso afectado, con un aspecto denominado en hoja o catáfila de cebolla. Esta reacción periostea es de observación infrecuente en el tumor en descripción. La osteogénesis transversal es más documentada y consta de delgadas láminas óseas de longitud variable que parten en forma perpendicular,



A



B

Fig. 29-47. Osteosarcoma del maxilar superior. A. Película periapical perteneciente a un hombre de 55 años que concurre a la consulta por acentuada movilidad del segundo premolar. Obsérvese la disposición anormal del trabeculado por mesial del diente mencionado. B. La película oclusal realizada dos meses después de la extracción pone de manifiesto una masa tumoral voluminosa.

(Continúa)

Fig. 29-48. La masa en su interior "bos" pro

desde  
nos. E  
términ  
marine  
En a  
cortica  
agudo  
mayor  
Las  
riorida  
sugesti  
se enca  
incluso

La  
vecina  
reviste  
la me  
su avan  
gina se  
para d  
esta ú  
vencio  
jor aúr  
ventan  
la imag  
masa tr  
cas qu  
primer

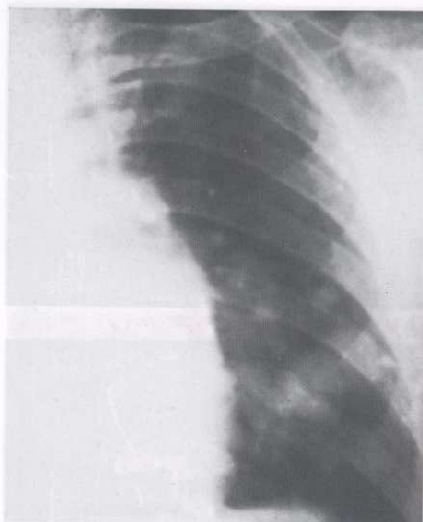
Deb  
tes vec  
como  
sin sig





C

Fig. 29-47. (Cont.) C. Radiografía lateral efectuada con radiación blanca; la masa tumoral de partes blandas muestra pequeñas calcificaciones en su interior. D. Radiografía de tórax con aspecto de "suelta de globos" producto de la metástasis pulmonar.



D

desde la superficie ósea hacia los tejidos blandos vecinos. Esta disposición reactiva se denomina, entre otros términos, aspecto de rayo de sol, diente de peine, pelo de marinerio.

En algunas ocasiones y después de destruir el hueso cortical el tumor levanta el periostio y origina un ángulo agudo característico con el hueso cortical llamado, en la mayoría de los tratados, triángulo de Codman.

Las tres características reaccionales descritas con anterioridad no son de observación patognomónica, sino sólo sugestivas del tumor en descripción, ya que en ocasiones se encuentran en otras entidades patológicas tumorales e incluso no tumorales.

La repercusión del osteosarcoma en las estructuras vecinas al tejido esponjoso afectado en primera instancia reviste particular valor y el diagnóstico por imágenes es la mejor manera de observarla. En los casos en que por su avance se pone en contacto con la cortical maxilar origina su destrucción al irrupir en los tejidos blandos, para dar origen a una masa tumoral. La observación de esta última es patrimonio del estudio radiográfico convencional, siempre que se utilice radiación blanda o mejor aún, recurriendo a la tomografía computarizada con ventana adecuada para el estudio de tejidos blandos o a la imagen por resonancia magnética. En el interior de la masa tumoral suelen observarse pequeñas áreas radioopacas que a veces se evidencian con la utilización de las dos primeras de las técnicas radiográficas expresadas antes.

Debido a la destrucción del tejido esponjoso los dientes vecinos al tumor pueden presentarse sin soporte óseo, como si se hallaran "suspendidos en el aire", a menudo sin signos de reabsorción radicular. En ocasiones los

dientes, en especial aquellos que se encuentran en vías de calcificación, presentan malposiciones, atribuidas a la presión que origina el tumor.

Garrington y col. han descrito una manifestación relevante en el diagnóstico precoz.<sup>4</sup> Se caracteriza por el ensanchamiento más o menos simétrico del espacio periodontal que abarca uno o varios dientes próximos al tumor. Éste se origina como consecuencia de la lisis de la cortical alveolar y se observa en alrededor del 25% de los casos.

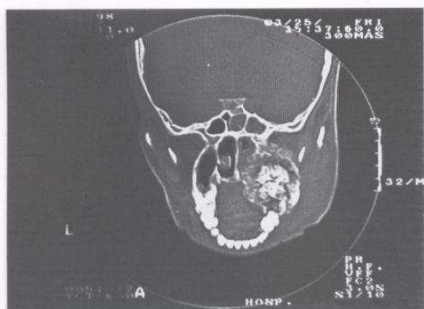
Cuando el tumor se dirige hacia la basal del maxilar inferior puede destruir la cortical del conducto dentario inferior.

Si el osteosarcoma se origina en el maxilar superior suele invadir estructuras anatómicas vecinas como el seno maxilar o las fosas nasales. Para conocer la verdadera extensión del tumor se impone la utilización de la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética.

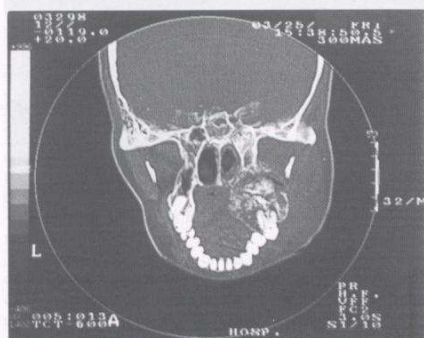
Los aspectos destacados anteriormente corresponden a la variedad más observable del osteosarcoma, denominado central o convencional. Existe asimismo el osteosarcoma yuxtacortical que se origina en la superficie externa del hueso, con localización infrecuente a nivel maxilar (figs. 29-46 a 29-50).<sup>5</sup>

**Recidiva:** la tasa es mayor para los osteosarcomas situados en el maxilar superior. La imagen por resonancia magnética posee una participación fundamental en su diagnóstico.

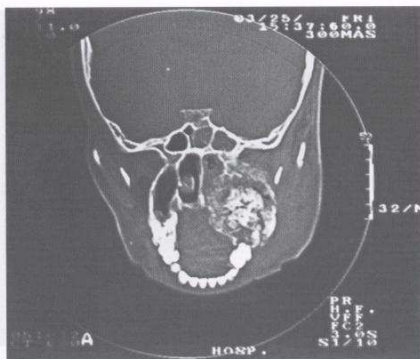
**Metastasis:** el mecanismo más observable es a través de la vía sanguínea, con el compromiso de diversos órganos, en particular los pulmones; la radiografía de tórax



A



B



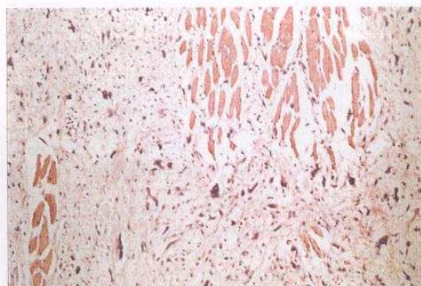
C

zona osteolítica y determina un aspecto molido o fragmentado opaco. Esta reacción propia del tumor se denomina osteogénesis tumoral. Los límites de la neoplasia son difíciles de establecer al estar rodeada por el tejido conectivo que rodea al tumor. Al avanzar el tumor hacia la fosa nasal invade el seno maxilar y el seno esfenoidal del lado derecho.

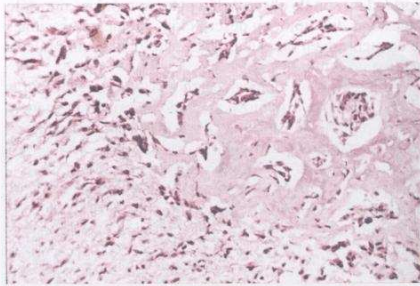
La lesión en el hueso maxilar destruye el hueso hasta las raíces que ocupan gran parte del hueso maxilar y la zona vecina.

Los hallazgos radiográficos facilitan de observar

**Fig. 29-48.** Osteosarcoma del maxilar superior. A, B y C. Tomografías computarizadas coronales. En los tres cortes se pone de manifiesto una masa hiperdensa en el área afectada. El tumor maligno formador de tejido óseo destruyó el seno maxilar, la fosa nasal invadió el seno esfenoidal del lado derecho. Gentileza del doctor Arana.



A



B

**Fig. 29-49.** A, HE  $\times 100$ : Población celular atípica, con grandes células tumorales invadiendo músculo estriado perimaxilar. B, HE  $\times 400$ : proliferación mesenquimática maligna, en área fusocelular, que en sectores determina la producción de material osteoide, lo que indica que se trata de un osteosarcoma.

(Continúa)



C



D

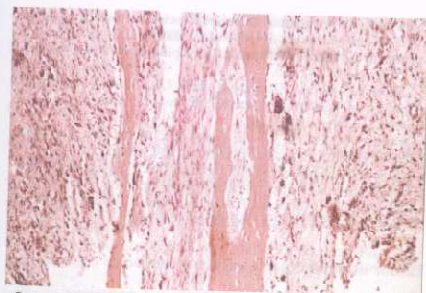
**Fig. 29-49.** que rodea al tumor. Abajo se



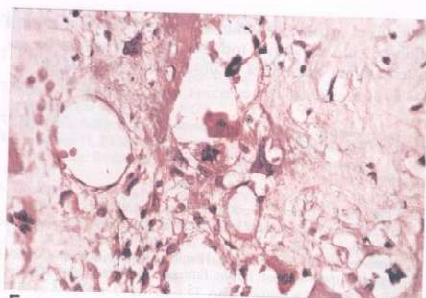
A

**Fig. 29-49.** dan atrag y presentado

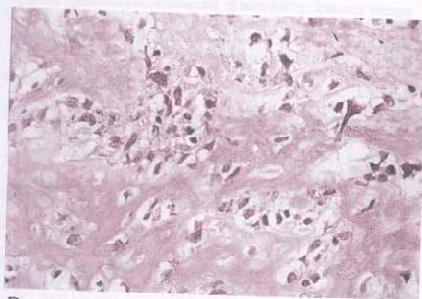




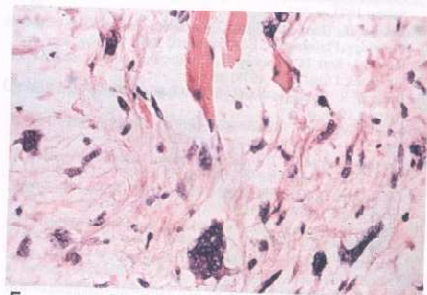
C



E

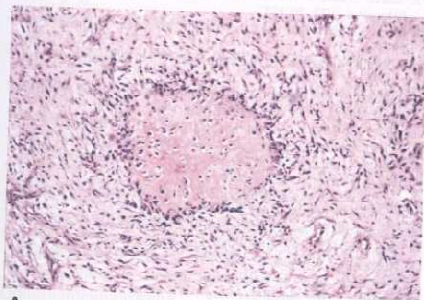


D

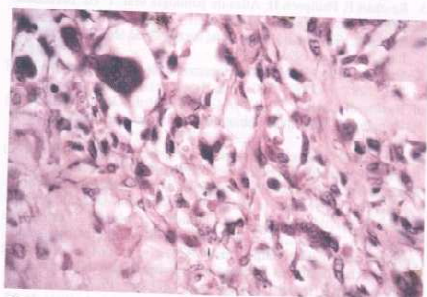


F

**Fig. 29-49. (Cont.)** C. HE  $\times 100$ : población sarcomatosa que rodea espículas de hueso normal residual. D. HE  $\times 400$ : células tumorales polimorfas que rodean estructuras hialinas aún no calcificadas. E. HE  $\times 400$ : una mitosis en una célula centralmente situada en el campo histológico en medio de una población celular que produce material osteoide. F. HE  $\times 400$ : célula gigante tumoral, de núcleos polilobulados, claramente pleomorfos. Abajo se aprecian fibras musculares estriadas que son invadidas por la neoplasia.



A



B

**Fig. 29-50. Osteosarcoma.** A. Proliferación mesenquimática maligna que produce hueso a partir de la estroma tumoral. Las células tumorales quedan atrapadas en las trabéculas de osteoide. B. Una toma a mayor aumento muestra estroma tumoral con atipias, producción de osteoide tumoral y presencia de osteoclastos no tumorales próximos a las trabéculas neoformadas. Corresponde a un osteosarcoma de tipo osteoblástico poco diferenciado. El subtipo histológico más frecuente en los maxilares es el condroblástico.

muestra el aspecto denominado "en forma de suelta de globos". La metástasis torácica como producto de un osteosarcoma maxilar es de observación infrecuente.

## REFERENCIAS

### Ameloblastoma

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra: OMS, p. 24. 1972.
2. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2ª ed. Berlín: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 11.
3. Gorlin R, Goldman H. Patología oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Salvat; 1973. p. 527.
4. Neville B, Dam D, Allen C, Bouquot J. Oral Maxillofacial Pathology. Philadelphia: Edit. Saunders; 1995. p. 512.
5. Regezi J, Kerr D, Courtney R. Odontogenic tumors. Analysis of 706 cases. J Oral Surg. 1978; 36:771.
6. Bhaskar S. Patología bucal. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1984. p. 187.
7. Small I, Waldron C. Ameloblastoma of the jaws. Oral Surg 1955;8: 281.
8. Tsaknis P, Nelson J. The maxillary ameloblastoma; an analysis 24 cases. J Oral Surg 1980; 38:366.
9. Grinspan D. Enfermedades de la boca. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Mundi. 1983; p. 4031.
10. Struthers P, Shear M. Root resorption by ameloblastoma and cysts of the jaws. Int J Oral Surg 1976; 5:128.
11. Reichart P, Philipsen H. Atlas de patología oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2000. p. 226.
12. Peña C, Keszler A, Luberti R. Ameloblastoma uniuquístico. Rev Circ Argent Odontol 1999; 28:24.

### Tumor odontogénico escamoso

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2ª ed. Berlín: Springer-Verlag; 1992. p. 14.
2. Pullon P, Shafer W, Elza YR, Corio R. Squamous odontogenic tumor. Report of six cases of a previously underdescribed lesion. Oral Surg 1975; 40:616.
3. Reichart P, Philipsen H. Atlas de patología oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2000. p. 229.
4. Regezi J, Schiubba J. Patología bucal. 2ª ed. México: Editorial Interamericana; 1995. p. 389.
5. Carr R, Carlton D, Marks R. Squamous odontogenic tumor. J Oral Surg 1981; 39:297.
6. Neville B, Dam D, Allen C, Bouquot J. Oral Maxillofacial Pathology 1ª ed. Philadelphia: Editorial Saunders Company; 1995. p. 524.
7. Langlais R, Langland O, Nortje C. Diagnostic imaging of the jaws. 1ª ed. Philadelphia: Ed. Lea Febiger Book; 1995. p. 276.
8. Goldblatt T, Brannon R, Ellis G. Squamous odontogenic tumor -Report of five cases and review of literature. Oral Surg 1982; 54:187.
9. Leider A, Jonker L, Cook H. Muticentric familial squamous odontogenic tumor. Oral Surg 1995; 68:175.
10. Baden E. Squamous odontogenic tumor. Report of three cases including the first extraosseous case. Oral Surg 1933; 75:733.
11. López Arranz E. Tumor odontogénico escamoso. Análisis de 35 casos. Rev Eur Odontostomatología 1995; 7:163.

### Tumor odontogénico epitelial calcificante

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra: OMS; 1972. p. 26.
2. Pindborg J. Calcifying epithelial odontogenic tumors. Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl.) 1955; 111:71.

3. Orsini G, Favia G, Piatelli A. Peripheral clear cell calcifying epithelial odontogenic tumor. J Periodontol 2000; 71:1177.
4. Franklin C, Pindborg J. The calcifying epithelial odontogenic tumor. Oral Surg 1976; 42:753.
5. Kaplan I, Buchner A, Calderon S, Kaffe I. Radiological and clinical features of calcifying epithelial odontogenic tumour. Dentomaxillofac. Radiol 2001; 30:22.
6. Delgado W, Ghersi H, Silva H. Tumor de Pindborg de la línea media mandibular. Rev Estomatol Herediana 2000; 10:41.
7. Bouchaert M, Raubenheimer E, Jacobs F. Calcifying epithelial odontogenic tumor with intracranial extension. Oral Surg 2000; 90:656.
8. Hicks M, Flaitz C, Batsakis J. Adenomatoid and calcifying epithelial odontogenic tumors. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102:159.

### Tumor odontogénico a células claras

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2ª ed. Berlín: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 16.
2. Hansen L, Eversole L, Green T, Powell N. Clear cell odontogenic tumor: A new histologic variant with aggressive potential. Head Neck Surg 1985; 8:115.
3. Regezi J, Schiubba J. Patología bucal. 2ª ed. México: Editorial Interamericana. 1995; p. 391.
4. Bazrani E, Blank A, Cañete M. Radiología en Endodoncia. 1ª ed. Caracas: Editorial Amolea S.A. 2003; p. 158.
5. Eversole L, Belton C, Hansen C. Clear cell odontogenic tumor. J Oral Pathol 1985; 14:603.
6. Neville B, Dam D, Allen C, Bouquot J. Oral Maxillofac. Pathology. 1ª ed. Philadelphia: Editorial Saunders Company. 1995; p. 524.
7. Bang G et al. Clear cell odontogenic carcinoma: Report of three cases and lymph node metastasis. J Oral Pathol Med 1989; 18:113.
8. Fan J, et al. Clear cell odontogenic carcinoma: A case report with massive invasion of organs and lymph node metastasis. Oral Surg 1992; 74:768.

### Fibroma ameloblástico

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra. OMS. 1972. p. 27.
2. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2ª ed. Berlín: Editorial Springer-Verlag; 1992. p. 7.
3. Suárez Nuñez J. Un caso de fibroma ameloblástico. Rev Esp Estomatol 1972; 20:133.
4. Spouge J. Patología bucal. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1977. p. 341.
5. Gorlin R, Goldman H. Patología Oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Salvat; 1973. p. 539.
6. Kusama K, Miyake M, Moro I. Peripheral ameloblastic fibroma of the mandible. J Oral Maxillofac Surg 1988; 56:399.
7. Nunes Da Rosa et al. Fibroma ameloblástico. Revisión de la literatura y caso clínico en animal. Av Odontostomatol 2001; 17:187.
8. Mikler A, Ostrosky A, Peña C, Raunich C. Fibroma ameloblástico. Rev Circ Argent Odontol 2000; 28:16.
9. Girdler N, Edwards. Ameloblastic fibroma: An unusual case of facial swelling in a young child. Br Dent J 1990; 169:57.
10. Blankenstein J, Panders A, Wymenga P. Ameloblastic fibroma of the mandible. Br J Oral Maxillofac Surg 1986; 24: 417.
11. Nogueira O, Carvalho C, Rosa L, Dos Santos L. Possible malignant transformation of an ameloblastic fibroma -to ameloblastic fibrosarcoma. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55:180.

### Dentinoma

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1ª ed. Ginebra: OMS. 1972. p. 29.
2. Akal L, Gunhan O, Guler M. Ameloblastic fibrodentinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 1997; 26:455.
3. Gorlin R, Goldman H. Patología Oral. 1ª ed. Barcelona: Editorial Salvat. 1973; p. 542.

4. Van W...
5. Mc Ke...
- Oral Su...

### Odonto

1. Krame...
2. Regezi...
3. Cabrin...
4. Juárez...
5. Shafer...
6. Ajiye...
- Oral M...

### Odonto

1. Krame...
2. Regezi...
3. Cabrin...
4. Sloop...
5. Barros...
6. Rumel...
7. Ragali...
- Int J O...

### Fibrooc

1. Pindbo...
2. Cabrin...
3. Peña C...
4. Delgad...
5. Piette...
6. Ries C...
7. Furst I...
8. Howel...
- odonto

### Odonto

1. Pindbo...
2. Cabrin...
3. Shafer...
4. La Br...
- Odonto



4. Van Wyk C, Van Der Vyver P. Ameloblastic fibroma with dentinoid formation (immature dentinoma). *J Oral Pathology* 1983; 12:37.
5. Mc Kelvy B, Cherrick H. Peripheral ameloblastic fibrodentinoma. *J Oral Surg* 1976; 34:826.

### Odontoma compuesto

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2<sup>a</sup> ed. Berlín: Edit. Springer-Verlag; 1992; p. 21.
2. Regezi J, Kerr D, Courtney R. Odontogenic tumors: Analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 1978; 36:771.
3. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1980; p. 252.
4. Juárez R, Lucas G, Lucas O, Ferraris M. Odontomas: Etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Asoc Odontol Argent* 1958; 86:412.
5. Shafer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana; 3<sup>a</sup> ed. 1977; p. 278.
6. Ajike S, Adekeye E. Multiple odontomas in the facial bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29:443.

### Odontoma complejo

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. Berlín - Edit. Springer-Verlag, 2<sup>a</sup> ed. 1992; p. 21.
2. Regezi J, Kerr D, Courtney R. Odontogenic tumors - Analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 1978; 36:771.
3. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1980; p. 252.
4. Slietweg P, Rademaker S. Immature complex odontoma. *J Oral Pathol* 1983; 12:103.
5. Barros R, Borghelli R, Stirparo M, Thompson V, Luberti R. Odontoma complejo de maxilar superior ocupando el seno maxilar. *Rev Asoc Odontol Argent* 1975; 64:55.
6. Rumei A, De Freitas A, Birman E. Erupted complex odontoma. *Dentomaxillofac. Radiol.* 1980;9:5.
7. Ragaldi C, Ferreria J, Blasco F. Large erupted complex odontoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29:373.

### Fibroodontoma ameloblástico

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1972; p. 30.
2. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1980; p. 259.
3. Peña C, Raunich C, Carneiro E. Fibroodontoma ameloblástico. *Rev Cir Argent Odontol* 1998; 27:14.
4. Deigado W, Sacsaguipe S, Yupaucui A, Calderón V, Baldarrago W. Un análisis de tres casos de fibro-odontoma ameloblástico. *Rev Estomatol Hereditaria* 2001; 11:26.
5. Piette M, Tisdeman D, Wu P. Massive maxillary ameloblastic fibro-odontoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:525.
6. Rics Centeno G, Barros R, Becerra H, Thorne J. Odontoma ameloblástico. *Rev Fauchard* 1970; 451.
7. Furst I, Pharoah M, Phillips J. Recurrence of an ameloblastic fibro-odontoma in a 9 year-old boy. *J Oral Surg* 1997; 57:620.
8. Howell R, Burkes J. Malignant transformation of ameloblastic fibro-odontoma to ameloblastic fibrosarcoma. *Oral Surg* 1977; 43:391.

### Odontoameloblastoma

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1972; p. 30.
2. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1980; p. 259.
3. Shafer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. México: Editorial Interamericana. 1977; p. 281.
4. La Birola J, Steiner M, Bernstein M, Verdi G, Siannard P. Odontoameloblastoma. *J Oral Surg* 1980; 38:139.

### Tumor odontogénico adenomatoide

1. Kramer I, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2<sup>a</sup> ed. Berlín: Springer-Verlag 1992; p. 19.
2. Stafne F. Epithelial tumors associated with developmental cyst of maxilla. *Oral Surg* 1948; 1:887.
3. Thoma K. Adenoameloblastoma. *Oral Surg* 1955; 8:441.
4. Philipssen H, Reichart P, Zhang K, Nikai H. Adenomatoid odontogenic tumor. Biologic profile on 499 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:149.
5. Bhaskar S. Patología bucal. 6<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: El Ateneo 1984; p. 193.
6. Giansanti J, Somercu A, Waldron C. Odontogenic adenomatoid tumor. Survey of 111 cases. *Oral Surg* 1970; 30:69.
7. Cecotti E. Tumor odontogénico adenomatoide. *Rev Asoc Odontol Argent* 1988; 76:142.
8. Hicks M, Flaitz C, Batsakis G. Adenomatoid and calcifying epithelial odontogenic tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102:159.
9. Gianni F. Adenoameloblastoma maligne du maxillaire superieur. *Minerva Stomatol* 1972; 21:247.

### Quiste odontogénico calcificante

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1972; p. 28.
2. Corlin R, Pindborg J, Clausen P, Vickers R. The calcifying odontogenic cyst - A possible analogue of the cutaneous calcifying epithelioma of Maligne. An analysis of fifteen cases. *Oral Surg* 1962; 15:1235.
3. Buchner A. The central (intraosseous) calcifying odontogenic cyst: An analysis of 215 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49:330.
4. Buchner A, Merrel P, Hansen L, Leider A. Peripheral (extraosseous) calcifying cyst: A review of forty-five cases. *Oral Surg* 1991; 72:65.
5. Freedman P, Lumerman H, Gee J. Calcifying odontogenic cyst: A review and analysis of seventy cases. *Oral Surg* 1995; 40:93.
6. Regezi J, Schiubba J. Patología bucal. 2<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana 1995; p. 354.
7. Nagao T, Nakajima T, Fukusima M, Ishii T. Calcifying odontogenic cyst: A survey of 23 cases in the Japanese literature. *J Maxillofac Surg* 1983; 11:174.
8. Kesler A, Gugliemotti M. Calcifying odontogenic cyst associated with odontoma. Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45:457.
9. Domínguez F, Espiral E. The calcifying odontogenic cyst. Clinical and histological analysis of 10 cases. *Acta Odontol Latinoamer* 1934; 1:77.
10. Yoshiura K. Computed tomographic features of calcifying odontogenic cyst. *Dentomaxillofac. Radiol* 1998; 27:12.
11. Tanimoto K, Tomita S, Aoyama Y, Furuki Y, Fujida M, Wada T. Radiographic characteristics of the calcifying odontogenic cyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17:29.
12. Erasmus J, Thompson I, Van Rensburg L, Van Der Westhijzen A. Central calcifying odontogenic cyst. A review of the literature and the role of advanced imaging techniques. *Dentomaxillofac. Radiol* 1998; 27:30.
13. Wright B, Bhadrwaj A, Murphy D. Recurrent calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg* 1984; 58:579.
14. Shafer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana 1977; p. 253.

### Fibroma odontogénico

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2<sup>a</sup> ed. Berlín: Springer-Verlag 1992; p. 22.
2. Farman A. The peripheral odontogenic fibroma. *Oral Surg* 1993; 40:82.
3. Gorlin R, Goldman H. Patología oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Salvat 1973; p. 549.
4. Wesley R, Wysocki G, Mintz S, Zachariades N. The central odontogenic fibroma. *Oral Surg* 1975; 40:235.

5. Kaffe I, Buchner A. Radiologic features of central odontogenic fibroma. *Oral Surg* 1994; 78:811.
6. Mosca O. Estudio de la evolución histológica de un fibroma odontogénico calcificante. *Rev Asoc Odontol Argent* 1991; 69:227.
7. Fernández L, Luberti R. Fibroma odontogénico central. Presentación de dos casos. *Rev Asoc Odontol Argent* 1999; 87:37.
8. Heimdal A, Isacson G, Nilsson L. Recurrent central odontogenic fibroma. *Oral Surg* 1980; 50:140.

### Mixoma

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumour. 2<sup>nd</sup> ed. Berlín: Editorial Verlag 1992; p. 23.
2. Goaz P, White P. Radiología oral. 3<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Mosby/Doyna Libros 1995; p. 452.
3. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi 1988; p. 253.
4. Keszler A, Dominguez F, Giannuzio G. Myxoma in childhood: An analysis of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53:518.
5. Reichart P, Philipsen H. Atlas de patología oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Masson 2000; p. 242.
6. Cohen M, Mendelsohn D. CT and MR imaging of mixofibroma of the jaws. *J Comput Assist Tomog* 1990; 14:281.
7. Chuchurru J, Luberti R, Cornicelli J, Domínguez F. Myxoma of the mandible with unusual radiographic appearance. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43:987.
8. Gorlin R, Goldman H. Patología oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Salvat 1973; p. 548.
9. Farman A, Nortje C, Wood R. Oral and Maxillofacial Diagnostic Imaging. 1<sup>a</sup> ed. St. Louis: Edit. Mosby 1993; p. 257.

### Cementoblastoma benigno

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1972; p. 32.
2. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlín: Ed. Springer 1992; p. 7.
3. Gorlin R, Goldman H. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Patología oral 1993; p. 552.
4. Pindborg J. Pathology of the dental hard tissues. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Editorial Saunders 1970; p. 412.
5. Regezi J, Kerr D, Courtney R. Odontogenic tumours. Analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 1978; 36:771.
6. Farman A, Kohler W, Nortje C, Van Wyk C. Cementoblastoma. *J Oral Surg* 1979; 37:98.
7. Eversole L, Sabes W, Dauchess V. Benign cementoblastoma. *Oral Surg* 1973; 36:824.
8. Domínguez F, Fernández L, Luberti R. Cementoblastoma benigno. Análisis de 25 casos - *Rev. Asoc. Odontol Argent* 2000; 88:237.
9. Cavadini O, Cambiaggi J. Recidiva de cementoblastoma benigno - (cementoma verdadero) - *Tribuna Odontol* 1977; 61:106.

### Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia

1. Shanmugaratnam, K. Tipos histológicos de tumores del tracto respiratorio superior. Clasificación histológica internacional. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1978; p. 47.
2. Shafer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana 1977; p. 197.
3. Borello E, Gorlin R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: A neoplasm of neural crest origin. Report a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer* 1966; 19:196.
4. Dulu N, Bobe M, Sokolo M. Progonome melanotique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998; 98:103.
5. Clarke E, Parson H. An embryological tumor of retinal anlage involving the skull - *Cancer* 1951; 4:78.
6. Kerr D, Weiss A. Pigmented ameloblastoma of the mandible. *Oral Surg* 1963; 16.
7. Cecotti E, Luberti R, Kramer M, Domínguez F, Bongiorno R, Arizenza F. Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia. *Rev Asoc Odontol Argent* 1992; 80:32.

8. Steinberg B, Shuler C, Wilson S. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy - Evidence for multicentricity. *Oral Surg* 1988; 66:666.
9. Dehner L, Sibley R. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Cancer* 1979; 43:1389.
10. Navas Palacios J. Malignant melanotic neuroectodermal tumor. *Cáncer* 1980; 46:529.

### Tumores odontogénicos malignos

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS. 1972; p. 35.
2. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Berlín: Edit. Springer-Verlag 1992; p. 25.
3. Azumi T, Nakajima T. Malignant ameloblastoma with metastasis to the skull. *J Oral Surg* 1981; 39:691.
4. Buff S, Chen J, Ravin C, Moore J. Pulmonary metastasis from ameloblastoma of the mandible. *J Oral Surg* 1980; 38:374.
5. Ikemura K, et al. Ameloblastoma of the mandible with metastasis to lung and lymph nodes. *Cancer* 1972; 29:930.
6. Kaffe I, Ardekian L, Peled M, Machtey E, Laufer D. Radiological features of primary intra-osseous carcinoma of the jaws. Analysis of the literature and report of a new case. *Dentomaxillofac. Radiol* 1998; 27:209.
7. Biolcati E, Cabrini R. Carcinoma epidermoideo central del maxilar. *Rev Asoc Odontol Argent* 1957; 45:39.
8. Calatrava L, Donato M. Un caso de epiteloma intraóseo primitivo a nivel maxilar. *Rev. Española Estomatol* 1976; 24:21.
9. Fernández L, Luberti R, Domínguez F. Carcinoma intraóseo primitivo de mandíbula. *Rev Fac Odontol Universidad de Buenos Aires*. 1995; 15:30.
10. Bradley N, Thomas D, Anavi Y. Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst. *Int Oral Maxillofac Surg* 1988; 17:260.
11. Waldron C, Mustoe T. Primary intraosseous carcinoma of the mandible with probable origin in an odontogenic cyst. *Oral Surg* 1989; 67:716.
12. Adekeye E. Ameloblastic fibrosarcoma. *Oral Surg* 1978; 46:254.
13. Muller S, Parker D, Kapadia S, Budnick S, Barnes E. Ameloblastic fibrosarcoma of the jaws - *Oral Surg* 1995; 79:469.

### Carcinoma periférico

1. Swearingen A. Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentgenol* 1966; 96:15.
2. Higashi T, Shiba J, Ikuta H. Diagnóstico de imágenes radiográficas de la cavidad bucal. 1<sup>a</sup> ed. Caracas: Editorial Médico Odontológica Latino Americana 1992; p. 22.
3. Schwartz S, Shklar G. Reaction of alveolar bone to invasion of oral carcinoma. *Oral Surg* 1967; 24:33.

### Metástasis ósea

1. Tiecke R, Stuteville O, Calandra J. Fisiopatología bucal. 1<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana 1960; p. 255.
2. Greenspan A. Radiología en ortopedia. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Marban 2002; p. 545.
3. Yochum T. Essentials of skeletal Radiology. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams-Wilkins 1987; p. 699.
4. Bhaskar S. Patología bucal. 6<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo 1984; p. 2542.
5. Nevins A, Ruden S, Pruden P. Metastatic carcinoma of the mandible mimicking periapical lesion of endodontic origin. *Endod Dent Traumatol* 1988; 4:238.
6. Yagam R, Bellon E, Radivoyevich M. Breast carcinoma metastatic to the mandible mimicking ameloblastoma. *Oral Surg* 1984; 57: 189.
7. Schaffner D, Mc Kinney R. Metastatic disease of the jaws simulating periodontal pathologic conditions. *J Am Dent Assoc* 1982; 105: 809.
8. Lehrer H, Maxfield W. The periosteal "sunburst" pattern in metastatic bone tumors. *Am J Roentgen* 1970; 108:154.

Miel

1. Se  
2. Tu  
3. Pa  
4. Sa  
5. B  
6. C  
7. M  
8. M  
9. B  
10. D



# CAPÍTULO

## Mieloma

- Schajowicz F, Ackerman L, Sissons H. Tipos Histológicos de Tumores Óseos. N° 6. 1ª ed. Ginebra: OMS 1972; p. 41.
- Huvos A. Tumores Óseos. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1981; p. 385.
- Lo Muzio L, Pannone G, Bucci P. Early Clinical Diagnosis of Solitary Plasmocytoma of the Jaws: A case report with a six year follow - up. Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30:558.
- Dahlin D. Tumores Óseos. 2ª ed. Barcelona: Editorial Toray 1980; p. 152.
- Bernstein S, Pérez-Atayde A, Weinstein H. Multiple Myeloma in a Child. Cancer 1985; 56:2143.
- Bradwey T, Murphy D, Eyster R, Canon M. Multiple Myeloma in a 25 Year-Old Woman. Clin Orthop 1993; 294:290.
- Moriconi E, Popowich L. Plasma Cell Myeloma: Management of a Mandibular Fracture. Oral Surg 1983; 55:454.
- Blagiere R, Guyer P, Buchanan R, Gallagher P. Sclerotic Bone Deposits in Multiple Myeloma. Br J Radiol 1982; 55:591.

## INTRODUCCIÓN

El mieloma, tumor de origen hematológico maligno y hematopoyético de diferenciación que origina neoplasias malignas de células plasmáticas, de alta importancia epidemiológica.

La clasificación histopatológica, más reciente, ha sido la de la OMS de los tumores de la OMS, en los que se clasifican los tumores hematológicos y los tumores de células plasmáticas de acuerdo a su comportamiento clínico y a sus características histopatológicas y moleculares.

En el mieloma se trata de una displasia plasmocítica, caracterizada por la pérdida de la diferenciación y la pérdida de la función de las células plasmáticas.

## DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

El mieloma es un tumor hematológico y no epitelial, que se caracteriza por la sustitución de la médula ósea por células plasmáticas malignas que producen anticuerpos monoclonales.

El tumor puede ser de tipo solitario o múltiple, con o sin metástasis. Los tipos más comunes son: mieloma múltiple, mieloma solitario y mieloma de células plasmáticas de tipo plasmocitoma.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

El tumor se caracteriza por presentar síntomas, como: anemia, pérdida de peso, fiebre, dolor, etc.

- Ramon Y, Oberman M, Horowitz I. A Large Tumor With a Distinct Radiological "Sun Ray Effect" as the Primary Manifestation of Multiple Myeloma. J Oral Surg 1978; 36:52.
- Lee S, Huang J, Pan W, Chian C. Gingival Mass as the Primary Manifestation of Multiple Myeloma. Oral Surg 1996; 82:75.

## Osteosarcoma

- Schajowicz F, Ackerman L, Sisson H. Tipos Histológicos de Tumores Óseos. 1ª ed. Ginebra: OMS, 1972; p. 33.
- Schajowicz F. Tumores y Lesiones Odontomorfales de Hueso y Articulaciones. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1982; p. 76.
- Cabrini R. Anatomía Patológica Bucal - Editorial Mundi. 1ª ed. Buenos Aires: 1988; p. 262.
- Garrington G, Scofield H, Cornyn J, Hoeker S. Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases. Cancer 1967; 20:377.
- Reveree S. Intraoral Osteosarcoma of Mandible. J Oral Surg 1981; 39:535.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

El osteosarcoma es un tumor de origen mesenquimal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal. El tumor se caracteriza por la producción de hueso anormal, que se caracteriza por la producción de hueso anormal.

## Osteopatías

## INTRODUCCIÓN

En este rubro se reúne una cantidad numerosa y heterogénea de afecciones que con cierta regularidad afectan los huesos maxilares, de allí su importancia en Odontología.

Una clasificación irrefutable de ellas es ardua; no obstante, la mayoría de los autores las dividen en dos grandes grupos: las osteopatías osteolíticas y las osteoblásticas o condensantes de acuerdo muy especialmente con las características anatomopatológicas y radiográficas que presentan.

Nos referiremos a cuatro de ellas: displasia fibrosa, enfermedad de Paget, querubismo e histiocitosis a células de Langerhans.

## DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA

Lesión benigna de crecimiento limitado y no encapsulada que se manifiesta por la sustitución de hueso normal por un tejido fibroso celular con islotes o trabéculas de hueso metaplásico.<sup>1</sup>

Forma parte de las lesiones óseas no neoplásicas con el querubismo, las displasias cemento-óseas (displasia cementaria periapical y displasia florida cemento ósea), el granuloma gigantomielocelular central, el quiste óseo aneurismático y el quiste óseo solitario.<sup>1</sup>

**Edad:** se observa en pacientes jóvenes, con una media de 20 años.

**Sexo:** afecta con ligero predominio a la mujer.<sup>2</sup>

**Ubicación:** posee la particularidad de afectar un solo hueso y es de 20 a 30 veces más frecuente que la variante poliostótica.<sup>3</sup>

Entre las localizaciones más frecuentes figuran costillas, fémur, tibia, huesos de la cara, bóveda craneana, húmero, cúbito, vértebras, pelvis y peroné.

Cuando se ubica a nivel maxilar tiene predilección por el superior e involucra por lo general el seno maxilar. En el maxilar inferior muestra preferencia por la rama horizontal.

**Características clínicas:** se desarrolla en forma lenta y progresiva.

Sus principales aspectos no se tornan evidentes hasta después de un tiempo de instalada la lesión; en conse-

cuencia, su documentación es difícil en una instancia temprana.

Posteriormente origina un aumento de volumen y la asimetría que experimenta el paciente justifica la consulta profesional. Por lo general es indolora, dura y firme a la palpación. Puede originar malposición dentaria; los dientes vecinos no se ven afectados en su vitalidad. La mucosa que tapiza la lesión suele ser de color normal.

Casi invariablemente su potencial de crecimiento comienza a atenuarse a medida que se consolida la maduración esquelética.

En raras ocasiones se ha observado la transformación maligna de la displasia fibrosa.<sup>4</sup>

**Aspecto radiográfico:** varía en función del grado de evolución de la lesión; es lícito sostener que la imagenología es la traducción del estado histológico de la displasia fibrosa.

En el momento en que la proliferación de tejido fibroso provoca la destrucción de las trabéculas óseas se observa una zona radiolúcida; esta etapa observada especialmente en niños dura poco tiempo y en atención a su escasa o nula sintomatología es difícilmente registrada en el estudio radiográfico.

En una instancia más avanzada comienzan a observarse en la estructura interna de la lesión áreas radioopacas debido al depósito de sales cálcicas que le confieren un aspecto "manchado", de "salpicadura" o "moteado".

Con posterioridad el depósito de tejido óseo es considerable y existe un gran número de trabéculas que separan diminutos espacios modulares.<sup>5</sup>

La traducción radiográfica es de aspecto parangonado con un "vidrio esmerilado", "punteado de cáscara de naranja" o de "huella digital"; esta calcificación observada en adolescentes y adultos jóvenes puede ser tal que la afección se muestre totalmente radioopaca.

El proceso displásico posee en general bordes no bien definidos que parecen unirse sutilmente con el hueso adyacente, no observándose una línea demarcatoria evidente entre el tejido patológico y el hueso adyacente.<sup>1</sup>

El tamaño puede ser de unos pocos centímetros hasta lesiones voluminosas.

Los dientes en vías de calcificación se encuentran en ocasiones alejados de su posición normal. Las piezas dentarias normalmente erupcionadas pueden presentar reabsorción radicular, a veces considerable.





**Fig. 30-1.** Displasia fibrosa. Las radiografías periapicales y la oclusal lateralizada con incidencia normal del maxilar inferior muestran la lesión en un estadio avanzado con características similares a una "cascara de naranja". La deformación en el área afectada motivó la consulta de la paciente de 18 años.

Las corticales maxilares pueden aparecer adelgazadas, rechazadas y en escasas ocasiones destruidas. Hay casos en los que la distancia entre la tabla externa e interna es de 3 centímetros o mayor.



**Fig. 30-2.** Displasia fibrosa. La radiografía oclusal con la afección en vías de calcificación presenta zonas radiolúcidas alternadas con otras radiopacas; deformación de ambas corticales especialmente de la interna.

Cuando afecta el maxilar superior la displasia fibrosa puede ocupar en forma parcial o total el seno maxilar, la fosa nasal e incluso la cavidad orbitaria (figs. 30-1 a 30-5).

La displasia fibrosa poliostótica posee la particularidad de afectar en forma simultánea varios huesos, como el fémur, el cráneo y la tibia, con tendencia a ser unilateral en cerca del 50% de los casos. Los aspectos radiográficos no difieren claramente de los descritos en la forma monostótica.

El síndrome de Albright es la forma más severa de la displasia fibrosa poliostótica, en la que se agregan una serie de trastornos cutáneos y de disfunción endocrina.<sup>6</sup>

### ENFERMEDAD DE PAGET

Trastorno de tipo displásico que se produce en el esqueleto caracterizado por una reabsorción ósea anormal y subsiguiente neoformación, excesiva y anárquica, que se traduce en alteraciones clínicas, histológicas, radiográficas y bioquímicas características.<sup>1</sup>

Fue descrita por el médico cirujano James Paget en la sociedad medicoquirúrgica de Londres en 1877 con el título "Sobre una forma de inflamación crónica de los huesos (osteítis deformante)", en atención a que creía que la etiología de la afección era de origen inflamatorio, concepto que actualmente ha perdido validez.<sup>2</sup>

**Frecuencia:** un estudio de 4.164 autopsias de pacientes mayores de 40 años permitió comprobar que la afección se presenta en alrededor del 3% de las personas.<sup>3</sup> Ese porcentaje se eleva a un 10% cuando se evalúa a pacientes que bordean los 80 años.

**Edad:** en general se documenta en personas mayores de 40 años.

Un caso excepcional se publicó en un niño de 5 años.<sup>4</sup>

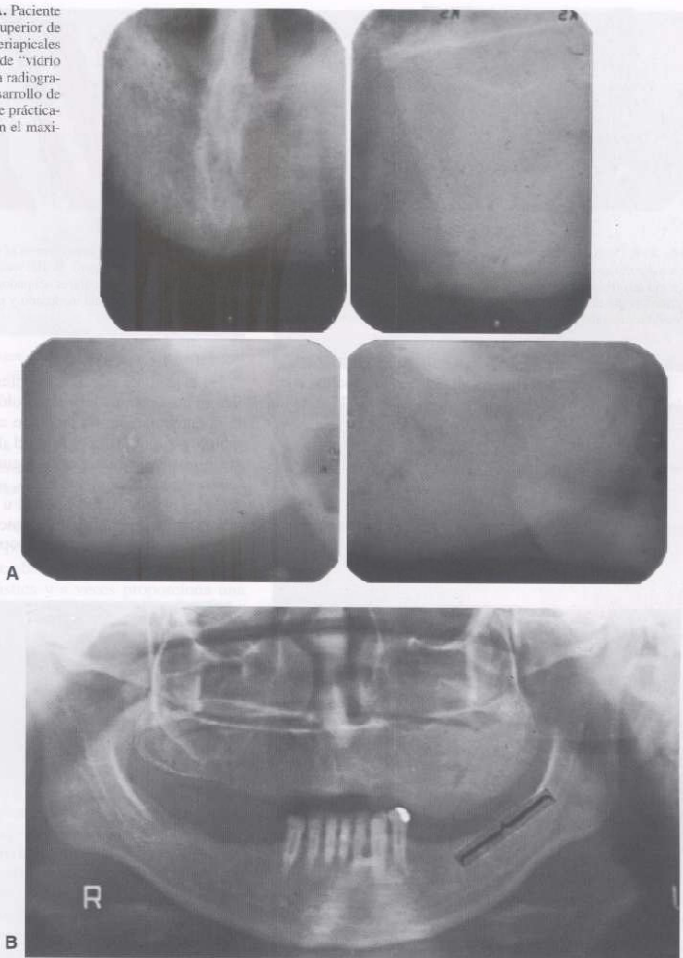
**Sexo:** diversos autores recalcan que su observación es ligeramente más frecuente en el hombre.

**Ubicación:** existen dos formas de presentación de la enfermedad, la monostótica que afecta un solo hueso y la

**Fig. 30**  
desden  
35 añ  
permi  
esmer  
fia pan  
la lesi  
mente  
lar infc

poli  
es de  
Pr  
aunc  
man  
bral  
cost  
A  
17%  
rior,  
C  
inst  
tom

**Fig. 30-3.** Displasia fibrosa. **A.** Paciente desdentado total del maxilar superior de 35 años. Las radiografías periapicales permiten observar el aspecto de "vicio esmerilado" de la lesión. **B.** La radiografía panorámica muestra el desarrollo de la lesión en sentido caudal, que prácticamente se pone en contacto con el maxilar inferior.



poliostótica que se localiza en varios huesos. Su relación es de alrededor del 75 al 90% en favor de esta última.

Puede observarse en cualquier parte del esqueleto, aunque es difícil de documentar en los dedos de las manos y los pies. Se citan ejemplos en la columna vertebral, el cráneo, el esternón, el húmero, la clavícula y las costillas.

A nivel maxilar se localiza en aproximadamente el 17% de los casos, con preferencia de 3 a 1 por el superior, es rara la afectación bimaxilar.

**Características clínicas:** la forma monostótica puede instalarse durante un lapso prolongado, sin presentar sintomatología. Por el contrario, la variante poliostótica ori-

gina un agrandamiento óseo que se desarrolla en forma lenta y progresiva.

Cuando afecta el cráneo la deformación determina un aumento de volumen: recuérdese que el enfermo que estudió Paget debía cambiar su sombrero de modo continuo. Los huesos largos como el fémur, la tibia y el peroné se reblandecen y deforman para producir un arqueamiento de las piernas. Por ese motivo la entidad en descripción se llamó "Enfermedad de los sombreros chicos y de los pantalones largos". La frente del paciente se presenta voluminosa y desproporcionada con respecto a la cara. El maxilar afectado puede mostrar diastemas interincisivos y movilidad dentaria.





**Fig. 30-4.** Displasia fibrosa. **A.** Radiografía lateral del maxilar inferior con incidencia oblicua, en la que se observa el notable desarrollo de la lesión. En las proximidades de la escotadura sigmoides existe un tercer molar retenido con un quiste dentígero. **B.** HE  $\times 40$ : trabéculas de hueso con tendencia a la disposición paralela de ellas, con algún sector irregular residual, con espacios intertrabeculares ocupados por tejido conjuntivo fibroso relativamente denso, vascularizado. **C.** HE  $\times 200$ : a mayor aumento se observa que las trabéculas han madurado y muestran al menos focalmente estructura lamelar. Tejido conjuntivo fibroso relativamente denso, con vasos congestivos.

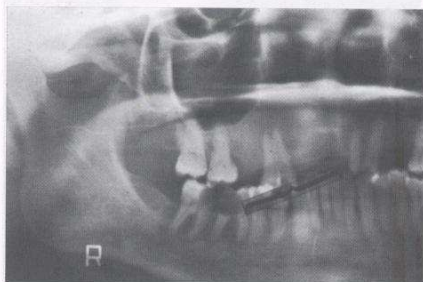
El dolor especialmente localizado en la espalda, rodilla y cabeza se halla presente en alrededor del 75% de los casos.

Los exámenes de laboratorio a nivel de la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina son importantes para confirmar la presunción clínico-radiográfica de la enfermedad.

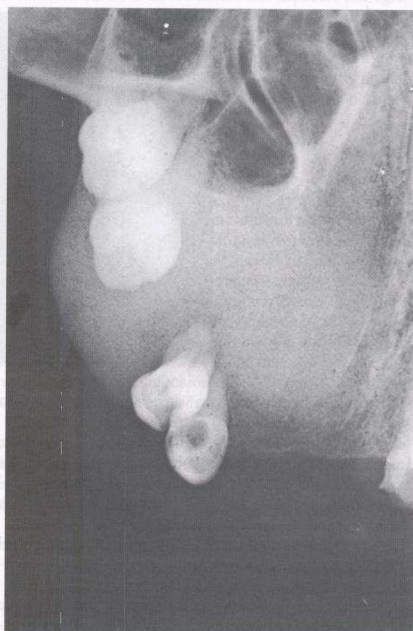
**Aspecto radiográfico:** el cuadro que ofrece el estudio radiográfico es polimorfo y depende del momento en que se efectúa.

En la primera etapa de la enfermedad llamada osteolítica se observa una lesión radiolúcida, de muy infrecuente documentación, en atención a la escasa o nula sintomatología que origina. A nivel de los huesos del cráneo suele observarse una vasta laguna radiolúcida, denominada osteoporosis circunscrita, señalada por Schüller<sup>3</sup> en 1926 en el área fronto-parietal u occipital.

La segunda etapa o fase osteoblástica se caracteriza por la presencia de áreas radioopacas en el interior de las



**A**



**B**

**Fig. 30-5.** Displasia fibrosa. **A y B.** Ambas imágenes radiográficas confirman la presunción clínica de la afección. La manifiesta densidad de lesión se halla en estrecha relación con el seno maxilar.

Fig. 30  
hueso  
diploe.

zonas  
hueso  
puede

A. A.  
"c."  
Es  
la  
im  
B. As  
Es  
su  
for  
Or  
hu  
hu  
C. A.  
po  
lar  
se  
est  
A  
ric  
Ot  
ma  
ma  
sar  
Cc  
pr  
cu  
Ta  
en  
ex  
La  
ha  
Ur  
30  
fra  
in  
os

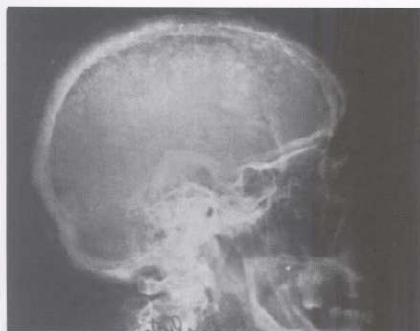


Fig. 30-6. Enfermedad de Paget. Radiografía de perfil de cráneo con hueso de aspecto similar a "copos de algodón" no hay evidencia de diploe.

zonas radiolúcidas que a veces la ocupan totalmente. El hueso neoformado producto de la actividad osteoblástica puede adquirir a nivel maxilar tres modalidades:

- A. Aspecto similar a "vidrio esmerilado", "molido", "cáscara de naranja" o impresión digital".

Esta posibilidad suele observarse en la primera fase de la actividad osteoblástica y a veces proporciona una imagen similar a la de la displasia fibrosa.

- B. Aspecto similar a "copos o motas de algodón".

Es la instancia más documentada; en estos casos la superposición de trabéculas óseas se presenta en forma desordenada y burda, ajena al patrón normal. Origina, en especial cuando afecta los maxilares o los huesos del cráneo, una característica peculiar de hueso similar a "bolitas de algodón".

- C. Aspecto similar a líneas paralelas entre sí. En esta posibilidad observada a menudo en la zona de premolares y molares inferiores, las trabéculas neoformadas se disponen como rayas paralelas sin intersección de estructura ósea perpendicular a aquellas.

A nivel aledaño al diente puede observarse la desaparición total o parcial de la cortical alveolar.

Otro detalle importante es la presencia de hipercementosis especialmente en el sector posterior del maxilar afectado, que suele proporcionar una interesante pista diagnóstica de la enfermedad.

Como resultado de las dos últimas anotaciones puede producirse una anquilosis alvéolo-dentaria que dificulta, de ser necesaria, la extracción dentaria.

También es posible observar en dientes vecinos a la enfermedad de Paget reabsorción cemento-dentinaria externa y calcificaciones pulpaes (figs. 30-6 a 30-13).

Las cavidades vecinas como el seno maxilar pueden hallarse obliteradas en forma total o parcial.<sup>6</sup>

Una complicación que alcanza un porcentaje del 8 al 30%, observada sobre todo en los huesos largos, es la fractura. Asimismo cualquier acto quirúrgico que involucre el tejido óseo puede originar cuadros de osteomielitis grave.



A



B

Fig. 30-7. Enfermedad de Paget. A y B. Técnica de cráneo frente y perfil. Confirman la presunción clínica y de laboratorio en un paciente de 67 años.

La aparición ocasional de sarcomas, en especial de osteosarcomas en un porcentaje cercano al 1% es posible de documentar. Paget siguió durante 22 años a un paciente con la llamada "osteítis deformante", que falleció de un sarcoma ubicado en el radio con metástasis en cráneo y pulmones.





Fig. 30-8. Enfermedad de Paget. Radiógrafías periapicales del maxilar superior con el aspecto algodinoso típico. No se observa el ligamento periodontal.

### QUERUBISMO

Proceso benigno y de crecimiento limitado constituido por proliferación de tejido fibroso vascular más o menos rico en células gigantes multinucleadas de distribución difusa o focal.<sup>1</sup>

Fue estudiada como una entidad diferente por Jones<sup>2</sup> en 1933 bajo la denominación de enfermedad quística multilocular familiar de los maxilares. El término querubismo propuesto por este investigador algunos años después alude al peculiar aspecto clínico del portador de la afección.<sup>3</sup> Ésta se denomina también displasia fibrosa familiar de los maxilares, hinchazón intraósea maxilar y querubismo.

**Frecuencia:** existe una cantidad considerable de casos presentados, muchos de los cuales poseen una marcada tendencia familiar: se presentan en dos o tres generaciones y en varios integrantes de una misma generación.<sup>4</sup>

**Edad:** las primeras manifestaciones suelen observarse alrededor de los 2 a 4 años de vida.

**Sexo:** se han registrado más casos en varones que en mujeres.

**Ubicación:** afecta casi invariablemente los maxilares; las comunicaciones en otros sectores esqueléticos como

las costillas, el fémur, el húmero, los huesos del carpo, el malar y el arco cigomático son infrecuentes.

**Características clínicas:** al momento del nacimiento el paciente no muestra ningún indicio de la enfermedad. Hacia el segundo al cuarto año de existencia se pone en evidencia una tumefacción mandibular dura, por lo general indolora y bilateral, que alcanza su máximo desarrollo alrededor de los 7 años. Luego y hasta los 12 años crece con lentitud y al llegar a la pubertad tiende, aunque no siempre, a involucionar al punto que en el adulto la cara suele ser normal.

Si la afección involucra el techo del maxilar superior puede originar el desplazamiento hacia arriba del globo ocular y la visión de una mayor parte de la esclerótica. Este detalle le confiere al paciente una cara angelical.<sup>5</sup>

El carrillo se presenta abultado y se ha calificado de moletudo.

**Aspecto radiográfico:** los aportes que proporciona este estudio se hallan en íntima relación con el momento evolutivo de la lesión. En la faz activa se presenta como zonas osteolíticas de aspecto multilocular que le asignan una apariencia similar a las denominadas pompas o burbujas de jabón.

La destrucción maxilar es variada; afecta en diversas ocasiones ambos maxilares en forma bilateral. Otras veces afecta a uno solo, con mayor frecuencia al inferior unilateralmente o bilateralmente.<sup>6,8</sup>

Tiene tendencia a desarrollarse en el maxilar superior en la zona de la tuberosidad; cuando afecta el maxilar inferior muestra preferencia por la rama horizontal y ascendente, en tanto respeta en general la cabeza del cóndilo.<sup>5</sup> Los márgenes de la lesión son precisos, las corticales maxilares pueden hallarse rechazadas en forma notable, para determinar una distancia entre la tabla interna y externa de cuatro centímetros o mayor. Esta situación es bien evidenciada en las técnicas oclusales y en la tomografía computarizada axial. En algunos casos la cortical maxilar está perforada.

Las piezas dentarias en proceso de formación o erupcionadas pueden modificar su posición normal. Asimismo existen casos de agencias dentarias y de diversos dientes retenidos. En personas adultas existen pocos signos radiográficos del querubismo, en vista de que las áreas osteolíticas son reemplazadas por hueso de características similares a las del normal. En algunas oportunidades se registran algunas zonas con aspecto similar al "vidrio esmerilado" (figs. 30-11 a 30-13).



Fig. 30-9. Enfermedad de Paget. Disposición trabecular similar a líneas paralelas entre sí.

Fig. 30-9  
ponen  
e hiper

HIST  
DE I

Gr  
lació  
lan e  
una b  
De  
en tra  
Chris  
A  
tosis  
sis en



A



B



C



D

Fig. 30-10. A, B, C y D. Enfermedad de Paget. Distintas instancias que ponen en evidencia la desorganización ósea que provoca la osteopatía e hipercementosis en diversas piezas dentarias.

### HISTIOCITOSIS A CÉLULAS DE LANGERHANS

Grupo de enfermedades caracterizadas por la acumulación reactiva o neoplásica de histiocitos que se acumulan en diversos tejidos y son difíciles de distinguir sobre una base clínica.<sup>1</sup>

Desde 1953 a propuesta de Lichtenstein<sup>2</sup> se agrupaban en tres entidades llamadas Letterer-Siwe, Hans-Schüller-Christian y granuloma eosinófilo.

A partir de 1987 el grupo de la Sociedad de Histiocitosis<sup>3</sup> propuso otra clasificación que divide las histiocitosis en tres clases.

CLASE I: histiocitosis a células de Langerhans, que reúne las tres afecciones mencionadas precedentemente.

CLASE II: histiocitosis no Langerhans.

CLASE III: histiocitosis maligna.

De las tres formas de histiocitosis nos referiremos a la primera, llamada así en honor al médico del mismo nombre.

La antes llamada enfermedad de Letterer-Siwe se caracteriza por presentarse en el lactante y en niños.

Su evolución es rápida y grave, con un alto índice de mortalidad.

Los aspectos clínicos más destacados incluyen entre otros hipertermia, adenopatías, irritabilidad, estado gene-



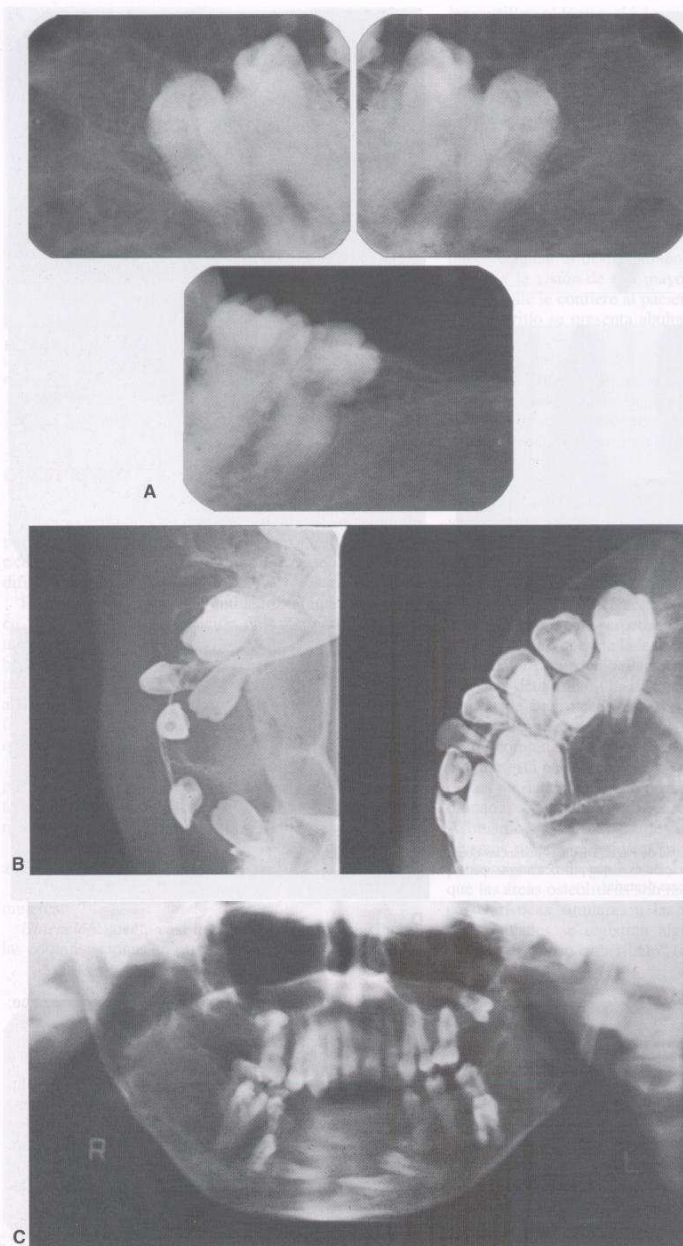


Fig. 30-11. Querubismo. A, B y C, examen periapical, oclusal y panorámico. Lesión multilocular que se distribuye especialmente en el maxilar inferior. Expansión de la cortical externa y retención de diversas piezas dentarias.

Fig. 30-12. Áreas radiopacas, B, áreas radiopacas observadas en la



A

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

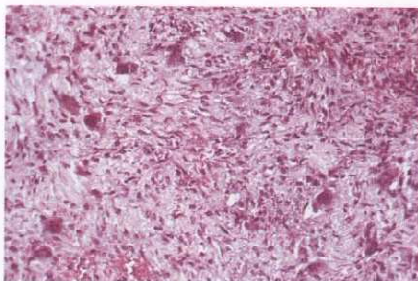
en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

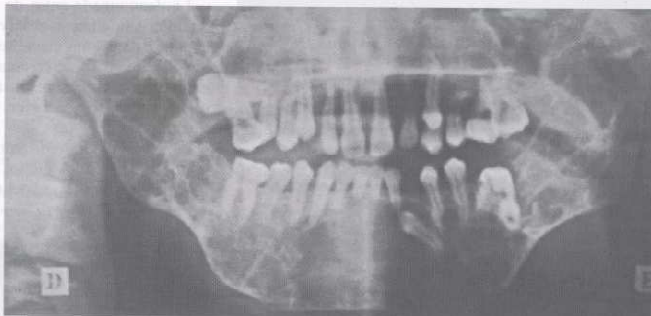
en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior, en la zona de la mandíbula inferior.

Fig. 30-12. Querubismo. A. Panorámica que muestra múltiples áreas radiolúcidas en el maxilar inferior y diversas anomalías dentarias. B. En medio de una estroma fibrocelular laxa se aprecian numerosas células gigantes multinucleadas de tipo osteoplástico. No se observan trabéculas óseas residuales.

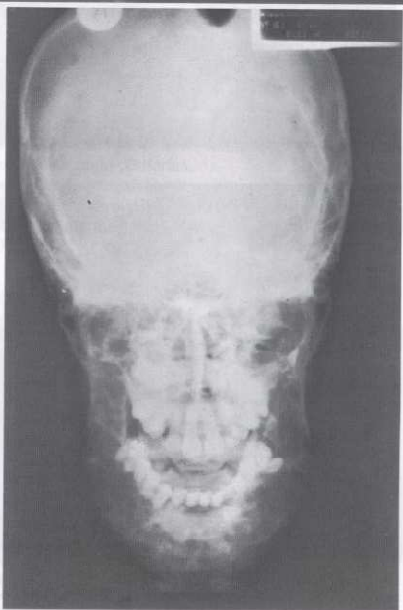


A

B



A



B

Fig. 30-13. Querubismo. A y B. Lesiones multiloculares que corresponden a un joven con el aspecto típico de la enfermedad.



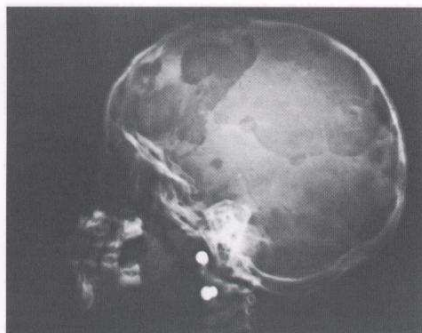
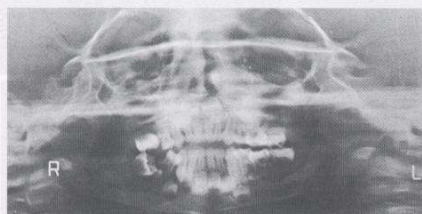


Fig. 30-14. Histiocitosis a células de Langerhans. Perfil de cráneo en una niña de 4 años con el denominado "cráneo geográfico".

ral deficiente, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, erupciones cutáneas, anemia progresiva, dolor especialmente abdominal, otitis a repetición, convulsiones.<sup>4,5</sup>



A



B

Fig. 30-15. Histiocitosis a células de Langerhans. Paciente de 3 años, fallecida 3 meses después del estudio radiográfico (enfermedad de Hans-Schüller-Christian). A. Radiografía panorámica con múltiples lesiones en ambos maxilares. Piezas dentarias sin sostén óseo. B y C. Complementan el estudio anterior.

(Continúa)

A nivel bucal merecen destacarse úlceras bucales, movilidad dentaria a veces con exfoliación prematura, hiperplasia y hemorragia gingival.

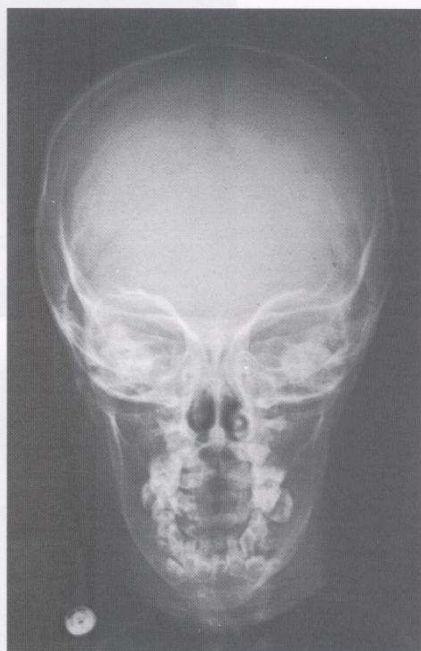
Las características radiográficas son del tipo osteolítico y de carácter múltiple cuando afectan los huesos del cráneo; la forma de las geodas es tan particular que se denomina "cráneo geográfico", detalle bien observado en el par radiológico (frente y perfil craneal).

Los límites de las lesiones son por lo común lisos y nítidos.

Esta enfermedad suele originar la destrucción de la tabla externa e interna de la calota craneal. Cuando la histiocitosis afecta los tejidos periodontales se produce una lesión osteolítica en forma de plato playo, que determina una sensación de dientes suspendidos en el aire.

La denominada antes de 1987 enfermedad de Hans-Schüller-Christian se observa en niños de hasta 10 años, aunque excepcionalmente se cita en adolescentes y adultos. Siendo las características clínicas más destacadas la exoftalmia y la diabetes insípida que se agregan a alguna de las mencionadas en la enfermedad de Letterer-Siwe.

A nivel radiográfico se presentan lesiones osteolíticas múltiples siendo los huesos más comprometidos el cráneo, pelvis, costillas, vértebras, húmero.<sup>6</sup>

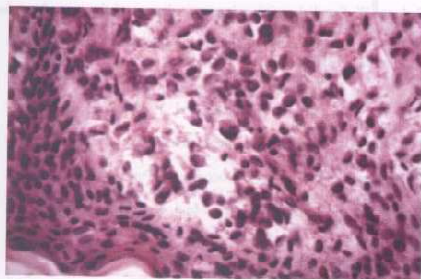


C

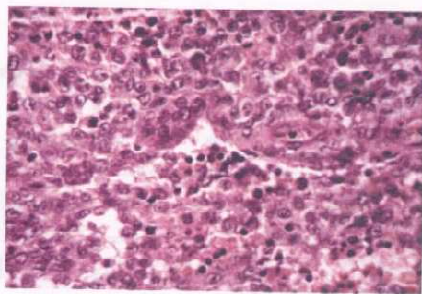
Fig. 30-15. Radiografía panorámica (A) de un paciente de 3 años, fallecida 3 meses después del estudio radiográfico (enfermedad de Hans-Schüller-Christian). A. Radiografía panorámica con múltiples lesiones en ambos maxilares. Piezas dentarias sin sostén óseo. B y C. Complementan el estudio anterior.

Las características clínicas más destacadas son la exoftalmia y la diabetes insípida que se agregan a alguna de las mencionadas en la enfermedad de Letterer-Siwe.

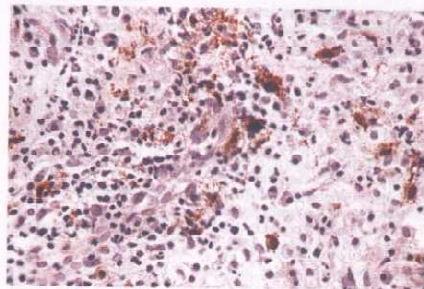
Fig. 30-15. Radiografía panorámica (A) de un paciente de 3 años, fallecida 3 meses después del estudio radiográfico (enfermedad de Hans-Schüller-Christian). A. Radiografía panorámica con múltiples lesiones en ambos maxilares. Piezas dentarias sin sostén óseo. B y C. Complementan el estudio anterior.



D



E



F

**Fig. 30-15. (Cont.)** D. Debajo de la cubierta epitelial crece una proliferación de elementos mononucleados, con núcleos excéntricos, hendididos, con ostensible anisocariosis e hiperchromatismo nuclear. E. A mayor aumento la población celular con anisocariosis y prominente nucleólo. Se observan escasos linfocitos y polimorfonucleares asociados. F. Proteína S-100,  $\times 400$ ; marca el citoplasma de algunas células con una coloración pardusca, que en algunos elementos dibujan estructura arborescente, siguiendo la estructura habitual de las células de Langerhans, pertenecientes a la serie histiocitaria.

Las radiografías intrabucuales, sobre todo del área posterior del maxilar inferior, muestran lesiones en forma de plato playo, con los dientes sin soporte óseo como consecuencia de la pérdida de hueso alveolar.

La cripta ósea que rodea a las piezas dentarias en sus primeros estadios de calcificación aparecen destruidas.

El odontólogo desempeña una función importante en el diagnóstico temprano de la lesión por ser en numerosas oportunidades el primero en observar las manifestaciones bucales de la enfermedad, similares a las observadas en la enfermedad de Letterer Siwe.

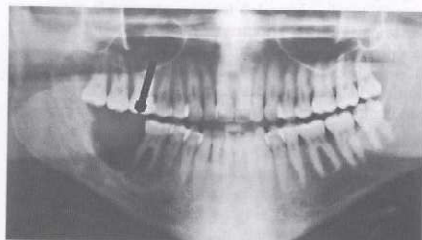


**Fig. 30-16.** Histiocitosis a células de Langerhans. Paciente con granuloma eosinófilo. Los dientes del área afectada aparecen como "suspendidos en el aire". El diagnóstico radiográfico es difícil de realizar por ejemplo con un carcinoma de tejidos blandos con invasión ósea.

La última de las variantes llamada granuloma eosinófilo es la más común; se observa en general en niños mayores y adultos jóvenes. Su curso es benigno y se localiza casi exclusivamente en el esqueleto.<sup>7</sup>

El estudio radiográfico a nivel del cráneo pone en evidencia una lesión osteolítica, homogénea, de límite neto sin condensación periférica.

El tamaño es variable y por lo general muestra cualidad de unicavitaria. Las alteraciones maxilares se asemejan a una enfermedad periodontal avanzada (figs. 30-14 a 30-17).



**Fig. 30-17.** Histiocitosis a células de Langerhans. Radiografía panorámica que muestra características similares a las del caso de la figura 30-16.



## REFERENCIAS

## Displasia fibrosa monostótica

1. Kramer I, Pindborg J, Shear M. Histological classification of odontogenic tumours. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Edit. Springer-Verlag 1992; p. 28.
2. Shafer W, Hine M, Levy B. Tratado de patología bucal. 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana 1977; p. 644.
3. Gorlin R, Goldman H. Patología oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Salvat 1973; p. 590.
4. Schajowicz F, Ackerman L, Sisson H. Tipos histológicos de tumores óseos. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra: OMS 1972; p. 50.
5. Cabrini R. Anatomía patológica bucal. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Mundi 1980; p. 219.
6. Zachariades N, Koundouris I. Albright syndrome. Int J Oral Surg 1984; 13:53.

## Enfermedad de Paget ósea

1. Barreira J. Hallazgos inmunogenéticos y manifestaciones clínico-radiográficas y centellográficas de la enfermedad de Paget. Experiencia de 90 casos. Tesis de doctorado. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Año 1997.
2. Luberti R, Brezina A. Aspectos trascendentales de vida y obra de Sir James Paget. Revista del museo y centro de estudios históricos de la Facultad de Odontología de la UBA 1999; 29:20.
3. Schmor G. Über osteitis deformans Paget. Virchow Arch (Pathol Anat) 1932; 283:694.
4. Woodhouse N. Paget disease in a 5 year-old. Br Med J 1972; 4:267.
5. Schüller A. Dysostosis hipophysaria. Brit J Radiol 1926; 31:156.
6. Thorner J, Muller E, Moradei C. Enfermedad de Paget en los maxilares. Pren Med Argent 1980; 67:961.
7. Greditzer H, Mc Leond R, Unni K, Reabout J. Bone sarcomas in Paget disease. Radiology 1983; 146:327.

## Querubismo

1. Pindborg J, Kramer I. Tipos histológicos de tumores odontogénicos, quistes de los maxilares y lesiones afines. 1<sup>a</sup> ed. Ginebra. OMS. 1972; p. 38.

2. Jones W. Familial multilocular cystic disease of the jaws. Amer J Cancer 1933; 17:946.
3. Jones W. Cherubism. A familial fibrous dysplasia of the jaws. J Bone Joint Surg 1950; 32B:334.
4. Cannon M, Spiegel R, Cooley R. Hereditary fibrous dysplasia of the jaws. (cherubism.). J Dent Child 1983; 50:292.
5. Gorlin R, Goldman H. Patología Oral. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Salvat 1973; p. 293.
6. Arnott D. Cherubism - An initial unilateral presentation. Br J Oral Surg 1978; 16:38.
7. Domínguez F, Keszler A. Querubismo: Patología y diagnóstico. Análisis de 7 casos. Rev Asoc Odontol Argent 1984; 72:136.
8. Velázquez J, Medina G. Querubismo. Rev Asoc Odontol Argent 1997; 85:218.

## Histiocitosis a células de Langerhans

1. Preliasco V, Aprigliano N, Sebelli P. Histiocitosis en Odontopediatría. Boletín Asoc Odontol Niños 1999; 28:3.
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer Siwe disease" and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 1953; 56:84.
3. Histiocyte society writing group. Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987; 1:208.
4. Renaudo N, Lavallo G, Jalil M, Morengo I, López S, Risco J. Histiocitosis de células de Langerhans (Histiocitosis X) Arch Arg Pediatr 1995; 93:400.
5. Benet H, Boente M, Lavado G, Avila S, Salman J. Histiocitosis X: Lesiones óseas craneovertebrales y manifestaciones neurológicas. Arch Arg Pediatr 1994; 92:80.
6. Pacino G, Serrat Soto A, Redondo González L, Verrier Hernández A. Histiocitosis de células de Langerhans: Aspectos clínico-diagnósticos y conceptos actuales. Medicina Oral 1999; 4:607.
7. Fernández L, Riva J, Egoroff N, Domínguez F. Granuloma eosinófilo. Rev Asoc Odontol Argent 1993; 81:34.

## INTR

Las  
cir la  
clasif  
maxil  
(palat  
tambi  
tracto  
La  
impor  
ras de  
contia  
un ba  
ción  
amila  
etc.)  
La  
vioso  
tores.  
segm  
Las fi  
nar si  
cal su  
rente  
gan a  
a la a  
A  
llegan  
(rama  
menc  
de la  
exter  
vioso  
La  
deriv  
vías,  
el ner  
La  
super  
sigue  
hasta

## Patología de las glándulas salivales

José Luis Ferrería y Federico M. Braun

### INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales son las responsables de producir la saliva que será excretada en la cavidad bucal. Se clasifican en glándulas salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y glándulas salivales menores (palatinas, bucales o yugales, labiales y linguales), que también se pueden localizar en forma aislada en todo el tracto aerodigestivo superior.

La saliva tiene muchas funciones, dentro de las más importantes se encuentra la protección de las estructuras de la cavidad bucal (humidifica la mucosa bucal; contiene Ig A, mucina, lisozima, lactoferrina; produce un barrido mecánico; tiene acción buffer; etc.) y la función digestiva (embebe el bolo alimenticio, contiene amilasa salival, facilita la deglución y la masticación, etc.) (L. Escovich).

La secreción salival es controlada por el sistema nervioso autónomo, pero a veces se ve influida por otros factores. La innervación simpática deriva de los primeros dos segmentos de la médula espinal torácica (asta lateral). Las fibras preganglionares alcanzan a la cadena ganglionar simpática cervical, específicamente el ganglio cervical superior. La fibra posganglionar sigue las ramas eferentes vasculares de la cadena cervical. Estas fibras llegan a la parótida a través del plexo simpático que rodea a la arteria carótida externa.

A las glándulas submaxilar y sublingual estas fibras llegan a través del plexo que rodea a la arteria facial (rama de la carótida externa) y las glándulas salivales menores las fibras preganglionares llegan por las ramas de la arteria maxilar interna (terminal de la carótida externa) que también están rodeadas por un plexo nervioso simpático.

La innervación parasimpática de las glándulas salivales deriva del parasimpático craneal. Estas fibras siguen dos vías, una por el nervio facial (VII par craneal) y otra por el nervio glossofaríngeo (IX par craneal) (fig. 31-1A y B).

La vía del nervio facial se origina en el núcleo salival superior (bulbo raquídeo); las fibras preganglionares siguen el nervio Intermediario de Wrisberg (VII bis) hasta el ganglio geniculado ubicado en el primer codo

del acueducto de Falopio (peñasco del hueso temporal). En este punto las fibras siguen dos caminos. Unas fibras van por el nervio petroso superficial mayor que luego ayuda a formar al nervio vidiano el cual llega al ganglio esfenopalatino de Meckel (fosa pterigomaxilar). De este ganglio salen las fibras posganglionares que siguen los nervios palatinos y terminan innervando a las glándulas palatinas.

El otro camino es por el nervio facial hasta que da su colateral, la cuerda del tímpano. Este nervio se anastomosa con el nervio lingual (rama terminal del nervio mandibular del trigémino), el cual llega a los ganglios submaxilares y sublinguales. Las fibras posganglionares salen de estos ganglios y terminan en las glándulas submaxilares, sublinguales y linguales anteriores (por delante de la V lingual).

La vía del nervio glossofaríngeo se origina en el núcleo salival inferior (bulbo raquídeo). Las fibras preganglionares siguen al nervio glossofaríngeo hasta el ganglio de Andersh ubicado en el exocráneo. De este ganglio sale el nervio timpánico de Jacobson que tras un breve recorrido recurrente entra en la caja del tímpano por el agujero homónimo; luego las fibras siguen una de sus ramas, el nervio petroso profundo menor que termina en el ganglio ótico de Arnold. A partir de este ganglio, donde esta vía produce una sinapsis, las fibras posganglionares se acoplan al nervio auriculotemporal, el temporobucal y algunas siguen el trayecto original del nervio glossofaríngeo. El nervio auriculotemporal transporta las fibras parasimpáticas hasta la glándula parótida, el temporobucal desemboca en el nervio bucal y este conduce las fibras hasta las glándulas yugales y labiales. Las fibras que siguen el trayecto del nervio glossofaríngeo terminan por innervar a las glándulas linguales posteriores (las de la "V" lingual y base de la lengua) (F. Garino).

El estímulo simpático produce una saliva escasa, blanquecina y espesa; en cambio, el parasimpático produce una saliva abundante, clara y fluida. Además el parasimpático produce vasodilatación glandular y constricción de los conductos glandulares. La salivación fisiológica se produce por un efecto sincronizado de ambas innervaciones (L. Escovich).



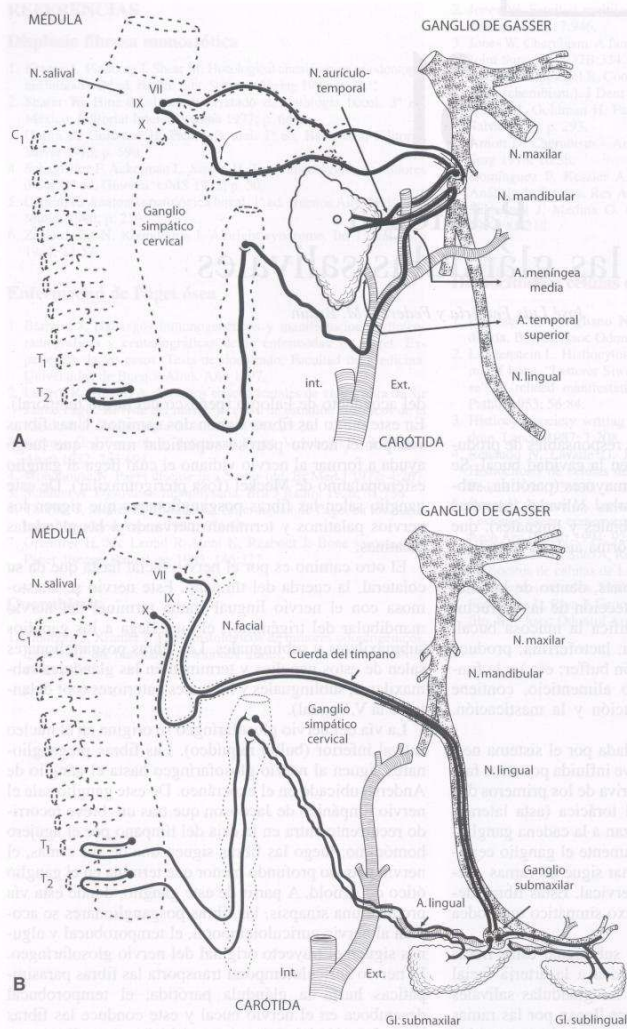


Fig. 31-1. A. Inervación autonómica de la glándula parótida. Modificado de J. Conley. B. Inervación autonómica de las glándulas submaxilar y sublingual. Modificado de J. Conley.

### HISTOLOGÍA NORMAL

El 90% de la secreción de saliva es producido por la glándula parótida y submaxilar, un 5% por las sublinguales y un 5 a 10% por las glándulas salivales menores.

La estructura de una glándula salival consiste en la ramificación de un conducto secretorio principal sucesivamente en una serie de conductos cada vez más peque-

ños (conducto estriado, intercalares, etc.) hasta terminar en un fondo de saco ciego en los ácinos. Los ácinos muestran distintos tamaños, formas y número de células cuando se las ve en un corte histológico. La forma de las piezas terminales (ácinos) pueden ser circulares, tubulares o polígonos multilobulares. Constan de un conjunto de células apoyadas contra una membrana basal que las separa del tejido conectivo y rodean a una luz central,

entre 1  
(fig. 3)

En  
una fo  
La  
minal  
En  
sas, se  
La c  
ubica  
basal  
tiñe co  
del cit  
nófilo  
sos y  
desarr  
(incli

La  
organo  
secrec  
la mu  
ponen  
mayor  
mucin  
nado u  
tiñe in  
serosa  
hidrat  
con m  
sa en c  
bolism  
endop  
notori

Las  
con lo  
compr  
plasm  
Gener  
puede  
teñido

La  
su loc  
un cue  
cuatro  
en otra  
Hay  
liales  
gacion  
frecue  
trayec  
porcio

Las  
res tie

Su  
muscu  
tiene f  
erse; s  
favore

Las  
de dis  
mucos

autonómica  
dificado de  
autonómica  
r y sublin-  
ey.

entre las células hay canalículos que se abren a la misma (fig. 31-2).

En las glándulas serosas las células tienden a adoptar una forma esférica y en las mucosas una forma tubular.

La lámina basal es continua alrededor de la pieza terminal y los conductos.

En un ácino se encuentran tres tipos de células: mucosas, serosas o seromucosas y mioepiteliales.

La célula serosa tiene una forma piramidal. Su ápice se ubica hacia la luz y el núcleo se encuentra hacia el tercio basal de la célula. Su citoplasma es basófilo cuando se tiñe con hematoxilina-eosina (HE) y en la porción apical del citoplasma pueden verse gránulos de secreción eosinófilos. Se destacan los retículos endoplasmáticos rugosos y los complejos de Golgi que se encuentran muy desarrollados para la síntesis y secreción de proteínas (incluida la amilasa salival) (Ten Cate).

La célula mucosa también tiene desarrolladas las organelas para la producción, el almacenamiento y la secreción de material proteico. La secreción de la célula mucosa difiere de la serosa en que tiene menor componente enzimático y sus proteínas están unidas a mayores cantidades de hidratos de carbono para formar mucinas. Son células piramidales con un núcleo aplastado ubicado contra la base, su citoplasma apical se tiñe con mayor intensidad. Además, difiere de la célula serosa en que contiene más complejos de Golgi por su metabolismo aumentado de hidratos de carbono. El retículo endoplasmático rugoso y las mitocondrias son menos notorios.

Las células mioepiteliales se encuentran en relación con los ácinos y los conductos intercalares en el espacio comprendido entre la membrana basal y la membrana plasmática de la base de las células secretoras. Generalmente hay una célula mioepitelial por ácino pero pueden observarse dos o tres. No son visibles en cortes teñidos con HE.

La morfología de una célula mioepitelial, depende de su localización. Las que se ubican en los ácinos poseen un cuerpo donde se ubica su núcleo y del cual salen entre cuatro y ocho prolongaciones que a su vez se ramifican en otras prolongaciones.

Hay uniones desmosomales entre las células mioepiteliales y las células secretoras subyacentes. Las prolongaciones contienen miofilamentos que se agregan con frecuencia para formar cuerpos densos a lo largo de su trayecto. El citoplasma se ha descrito como separado en porciones filamentosas y no filamentosas.

Las células relacionadas con los conductos intercalares tienen una forma fusiforme y con menos procesos.

Su ultraestructura es muy similar a la de una célula muscular lisa, por esto se cree que la célula mioepitelial tiene funciones relacionadas con la capacidad de contraerse: sostén, dilatación de los conductos intercalares y favorecer la secreción de los ácinos.

Las glándulas salivales tienen ácinos que pueden ser de distinta forma (esféricos o tubulares) con células mucosas, serosas o ambas (ácinos mixtos) y que forman

lóbulos con unidades morfológicas similares dentro de una misma glándula.

Los ácinos producen un líquido, la secreción primaria, que consta de agua, iones, pequeñas moléculas y productos secretorios de sus células. Este líquido proviene del líquido intersticial el cual debe atravesar la membrana basal y las células secretoras o los canalículos intercelulares.

La secreción primaria es un líquido isotónico con alto contenido de sodio y bajo de potasio. Este líquido es modificado a medida que progresa hacia la cavidad bucal por el sistema ductal.

El sistema ductal es una red de conductos que van aumentando su tamaño de manera paulatina y participa activamente en la producción y la modulación de la saliva.

La secreción primaria pasa primero a los conductos intercalares, los cuales están formados por células cúbicas con un núcleo central y poco citoplasma. Las células más cercanas al ácino pueden tener gránulos de secreción.

La función de este conducto no es bien conocida y es notable en las glándulas salivales que poseen secreción acuosa como la glándula parótida.

El conducto intercaler se continúa con el conducto estriado. Este conducto está revestido con células cilíndricas que tienen un núcleo central y citoplasma eosinófilo. La característica que llama la atención en estas células son las estrías marcadas en los extremos basales. Estas estrías son indentaciones profundas de la membrana plasmática basal dentro de la célula. Muchas mitocondrias grandes se ubican en el citoplasma ubicado entre los pliegues de la membrana plasmática. Se piensa que las células modifican el líquido a medida que pasan por este conducto. El líquido se torna hipotónico con bajas concentraciones de sodio y cloro. El plegamiento masivo asociado con las mitocondrias hace pensar en la capacidad de producir transporte activo a este nivel, vaciando el sodio hacia el líquido intersticial y produciendo un gradiente de concentración. También hay transporte activo de potasio en sentido contrario (Ten Cate).

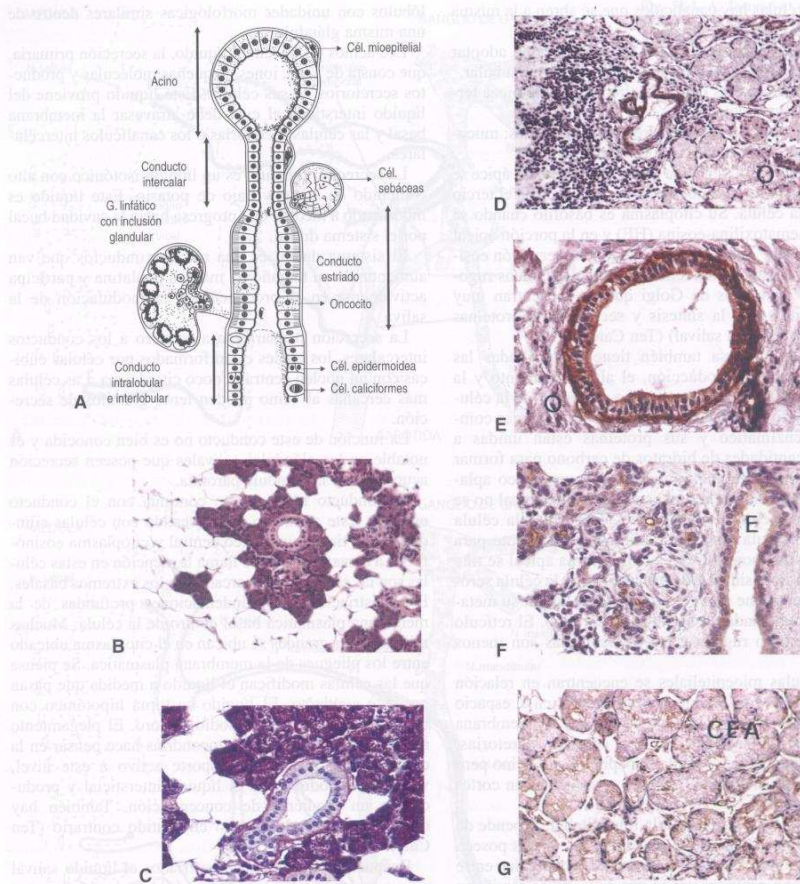
Después de los conductos estriados el líquido salival pasa a los conductos terminales. La histología de estos conductos varía a medida que se acercan a la mucosa bucal. Cerca de los conductos estriados están revestidos por epitelio pseudoestratificado con células cilíndricas altas muy parecidas a las de los conductos estriados mezcladas con una serie de pequeñas células basales; también tienen células calcificantes. Cerca de la mucosa bucal el epitelio cambia y se transforma en un verdadero epitelio estratificado.

En los conductos y en los ácinos tienden a localizarse unas células epiteliales, eosinófilas, llenas de mitocondrias que se llaman oncitos y probablemente representan un cambio que se produce en las células con la edad. En estas células pueden originarse neoplasias.

La estroma de las glándulas salivales está formada por fibroblastos, macrófagos, mastocitos, células adiposas y plasmocitos inmersos en una matriz extracelular de fibras colágenas y sustancia fundamental compuesta por glucos-

terminar  
ácinos  
células  
de las  
tubula-  
conjunto  
que las  
central,





**Fig. 31-2.** A. Esquema de la histología de la unidad funcional de las glándulas salivales. Modificado de J. Conley. B.  $\times 200$ . Muestra islotes glandulares serosos (parótida) inmersos en estroma adiposo (involución adiposa habitual con la edad) y presencia en el centro de un ducto estriado. Cabe señalar que los ácinos son esencialmente serosos, compuestos por varias células de forma piramidal, con núcleo basal y gránulos citoplasmáticos basófilos. El conducto estriado es de tamaño mayor que los ácinos y que los conductos intercalados. Las células ductales son eosinófilas, columnares con núcleo central y estrías citoplasmáticas verticales vinculadas al plegamiento de la membrana basal. Los conductos intercalados (marcar con flecha) son del tamaño de los ácinos o algo menores y están revestidos por células cuboideas con citoplasma pálido y núcleo central. La luz es pequeña. C.  $\times 200$ . El PAS tiñe positivamente los gránulos citoplasmáticos de las células serosas; la positividad es resistente a la diastasa (de manera que no se trata de glucógeno, sino de sialomucinas). El conducto estriado está visto algo más cercanamente y pone en evidencia la lámina basal que lo separa del resto de la glándula y textura citoplasmática con líneas que corresponden en la ultraestructura a las invaginaciones de la membrana plasmática mencionadas. D.  $\times 200$ . Citoqueratina (AE1+AE3); este anticuerpo marca adecuadamente los conductos estriados e intercalados y los conductos excretorios, pero no marca o lo hace muy débilmente las células acinares y mioepiteliales. E.  $\times 400$ . Citoqueratina (AE1+AE3): Conducto que marca positivamente con este anticuerpo. Aquí se destaca además la presencia de una hilera de células basales interpuestas entre las células cilíndricas y la lámina basal. Algunas de estas células son células mioepiteliales y más distalmente en el conducto corresponden exclusivamente a células basales. F.  $\times 400$ . EMA (antígeno de membrana epitelial): Este marcador se dispone en el sector luminal de las células epiteliales (glucocálix). En esta imagen se observa positividad en el sector apical de las células que revisten los ductos mayores e intercalares. G.  $\times 200$ . CEA (antígeno carcinoembrionario): se observan ácinos mucosos con positividad frente a este marcador localizada también en el sector apical de las células acinosas.

proteín  
glándu.

En la  
todas s  
anterio  
los cua

En l  
seroso  
cla de

identif  
nos ser  
lunas"

Los co  
tos est  
glándu

La g  
ductos  
trar al

Pese  
toquim  
secret  
Las  
sas con

## SIALO

La s  
en cor  
cias s  
es fos  
tancia  
senta  
las glá

## Fisiop

La  
clara.  
nes in  
forma  
cálcul  
ción d  
una s  
impor  
pleta.  
un in  
los co  
llama  
narse

La  
mucos  
se va

Lo  
lámin  
forma  
óptica  
pos e

Un  
fosfat

proteínas y proteoglicanos. Por este tejido le llegan a las glándulas salivales la irrigación y la innervación.

En las glándulas parótidas los ácinos son serosos con todas sus características histológicas mencionadas con anterioridad, poseen numerosos conductos intercalares, los cuales son alargados.

En la glándula submaxilar el 80% de los ácinos son serosos como en la parótida y los restantes son una mezcla de ácinos mucosos y serosos. Los ácinos mucosos se identifican por tener una luz más grande que la de los ácinos serosos. Los ácinos mixtos se reconocen por "medialunas" de células serosas que rodean a células mucosas. Los conductos intercalados son más cortos y los conductos estriados son más largos y desarrollados que en la glándula parótida.

La glándula sublingual es una glándula mixta con conductos intercalados cortos o ausentes y difícil de encontrar al igual que los conductos estriados.

Pese a sus características histológicas los estudios histoquímicos muestran que es una glándula puramente secretora de mucus.

Las glándulas salivales menores son glándulas mucosas con excepción de las glándulas serosas de Von Ebner (Ten Cate).

## SIALOLITIASIS

La sialolitiasis es la presencia de concreciones cálcicas en conductos y/o ácinos salivales. Estas concreciones cálcicas se denominan sialolitos y su composición química es fosfato de Ca 75%, carbonato de Ca 10%, sales y sustancias orgánicas 12%, agua 3%. La sialolitiasis representa uno de los problemas más comunes que afectan a las glándulas salivales.

## Fisiopatología

La causa exacta de la formación de un cálculo no es clara. Una sialoadenitis crónica puede causar concreciones intraductales o intraglandulares que promueven la formación de cálculos y, a la inversa, la presencia de un cálculo produce una sialoadenitis crónica. En la producción de un cálculo parece importante el estancamiento de una saliva rica en calcio. La obstrucción parcial parece importante ya que en las glándulas con obstrucción completa, a pesar de que hay un estancamiento salival, no hay un incremento en la formación de cálculos. Se sabe que los conductos glandulares tienen pequeñas concreciones llamadas microlitos; sin embargo, no aparentan relacionarse con la formación de cálculos.

La estasis salival intermitente transforma la secreción mucosa en un gel, el cual forma un andamiaje en el que se van a depositar sustancias orgánicas y sales (Rice).

Los cálculos son morfológicamente laminados. Estas láminas son irregulares, lo que puede atribuirse a que la formación sea intermitente. Los estudios con microscopía óptica y electrónica no han mostrado que bacterias o cuerpos extraños sean el nido para la formación de un cálculo.

Un cálculo salival está formado principalmente por fosfato y carbonato de calcio en forma de hidroxipatita

y pequeñas cantidades de potasio, magnesio y amonio. La matriz orgánica está formada por varios hidratos de carbono y aminoácidos.

Los cálculos parotídeos tienden a ser menos densos y menos ricos en calcio. Esto tiene que ver con la naturaleza serosa de la glándula parótida, en contraste con la secreción mucinosa de la glándula submaxilar.

La sialolitiasis no se relaciona con ningún trastorno sistémico del metabolismo calcio-fosfato. El estudio de los electrolitos y las hormonas paratiroideas en estos pacientes es normal. La gota es la única enfermedad sistémica que predispone a la formación de cálculos y éstos están formados sobre todo por ácido úrico.

No existe, como podría esperarse, una asociación entre sialolitiasis y pacientes que reciben medicación que produce xerostomía.

Naturalmente un sialolito produce una obstrucción total o parcial del flujo salival y la estasis salival consiguiente promueve la infección glandular por bacterias bucales. Esta inflamación aguda o crónica produce un daño en los ácinos glandulares y el paciente, con el tiempo, puede volverse refractario al tratamiento médico. La obstrucción sin infección, a largo plazo, conduce a la atrofia de la glándula con la consiguiente pérdida de función secretora y fibrosis glandular.

## Macroscopía del cálculo salival

Su tamaño varía de milímetros a centímetros. Tienen forma ovoidea, redondeada, alusada o cilíndrica. Son de color blanco amarillento o parduzco y su superficie puede ser rugosa o lisa. Presentan una consistencia dura (figs. 31-3 y 31-4).

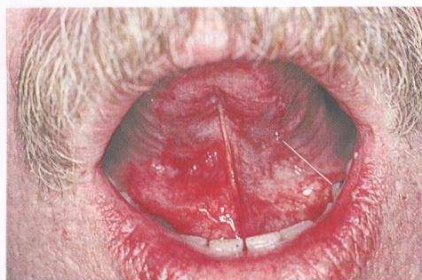
## Características clínicas

Un sialolito se puede formar en cualquier glándula salival. La glándula submaxilar es la afectada más a menudo (80-92%), le siguen con menor frecuencia la glándula parótida (6-20%) y la glándula sublingual (1-2%). Cuando aparecen en las glándulas salivales menores lo hacen en la mucosa yugal y en el labio superior como un nódulo firme que imita a una neoplasia (Neville). Los cálculos más grandes son los de la glándula submaxilar y se encuentran con mayor frecuencia en el conducto de Wharton. Los cálculos parotídeos son de

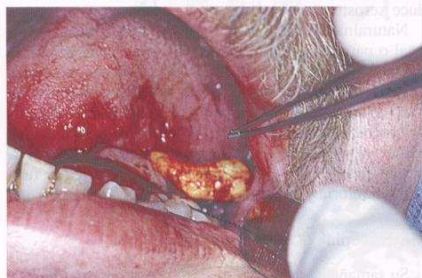


Fig. 31-3. Cálculo salival de color parduzco, ovoide, con un diámetro mayor de 2 cm.





A



B



C

Fig. 31-4. Cálculo salival en el conducto de Wharton. A. Aspecto del piso de la boca. B. Extirpación intrabucal del cálculo. C. Cálculo extirpado.

menor tamaño, por lo general múltiples y en la mitad de los casos aparecen en el hilio o en la glándula.

En el 70-80% de los casos los cálculos son únicos y en el porcentaje restante son múltiples.

Si comparamos la glándula submaxilar con la parótida vemos que el conducto de Wharton es más largo, más ancho y con menor flujo salival. La saliva en este conducto fluye en contra de la gravedad. La saliva de la glándula submaxilar es más alcalina, tiene más mucina y tiene más calcio que la de la glándula parótida.



A



B

Fig. 31-5. Paciente con una submaxilitis litiasica. A. Aumento de volumen en la región submaxilar derecha. B. Ortopantomografía en la que se observa el aumento de volumen en la región submaxilar derecha.

Fig. 31-6. A. Obi. B. Radiog.



A

con radi habitual. Debe pa atrás ha pable. L cerrada relajada de la glé y elástico; en c hipofuna glándula tes o no. En el palpacié conducto conducto tero y a. Much está fibr

## Estudio

Estos sialolitias. La radió los en la lar. La in

Fig. 31-6. Paciente con un gran cálculo dentro de la glándula submaxilar. A. Obsérvese el aumento de volumen en el lado derecho del cuello. B. Radiografía oclusal que muestra el cálculo.



A



B

con radiografías odontológicas o durante un examen habitual. Se debe realizar una cuidadosa anamnesis. Debe palparse el piso de boca en forma bimanual desde atrás hacia delante para poder encontrar un cálculo palpable. La boca del paciente tiene que estar parcialmente cerrada para que la musculatura del piso de boca esté relajada. También puede ser útil la palpación bimanual de la glándula submaxilar, si la glándula se palpa blanda y elástica y no se encuentra afectada por atrofia o fibrosis; en cambio si se palpa dura y firme, la glándula es hipofuncionante o sin función. Cerca de un cuarto de las glándulas submaxilares sintomáticas son hipofuncionantes o no funcionantes.

En el caso de la glándula parótida se debe realizar una palpación intraoral alrededor de la desembocadura del conducto de Stenon, también una palpación extraoral del conducto en sentido anteroposterior por afuera del masetero y a la altura de la inserción del lóbulo de la oreja.

Muchas veces el cálculo no es palpable y la glándula está fibrosada y aparenta clínicamente un tumor (Rice).

#### Estudios por imágenes

Estos estudios son muy útiles para el diagnóstico de la sialolitiasis cuando no se puede ver ni palpar el cálculo. La radiografía panorámica puede usarse para ver cálculos en la parte inferior y media de la glándula submaxilar. La imagen de los cálculos ubicados en la parte supe-

rior de la glándula o en el conducto de Wharton se superpone a veces con la de las piezas dentarias y del cuerpo mandibular. Para los cálculos ubicados en la parte superior de la glándula y en el inicio del conducto de Wharton se puede usar una proyección antero-posterior con la boca abierta. Y para cálculos ubicados en los dos tercios distales (cerca del ostium) del conducto de Wharton se utilizan radiografías oclusales.

Otras calcificaciones que pueden confundir el diagnóstico son flebolitos o calcificaciones de trombos en un hemangioma o en las venas linguales, linfadenopatías cervicales calcificadas en relación a una infección de tuberculosis, aterosclerosis de la arteria lingual que se ve como calcificaciones en el piso de la boca (Rice). Para ver estas calcificaciones extraductales se puede solicitar una tomografía computarizada, un sialotomografía o una sialografía.

Los sialolitos parotídeos son radiolúcidos en el 40% de los casos; con radiografías intraorales simples se pueden detectar un 70% de los cálculos. La sialografía ha mostrado tener un 100% de efectividad en detectar cálculos en los conductos o cálculos intraglandulares.

Para realizar una sialografía se tiene que canalizar el conducto de Wharton o de Stenon y se inyecta con lentitud un medio de contraste lo suficientemente fluido (lipiodol ultrafluido) para llenar en forma retrógrada el sistema de conductos salivales; luego la sialografía se puede tomar con radiografías simples o con sustracción ósea digital.



Las contraindicaciones de la sialografía consisten en infección aguda y alergia al medio de contraste que por lo general contiene yodo. La sialografía no está indicada cuando existen sialolitos radioopacos en la parte bucal del conducto de Wharton que pueden diagnosticarse con una radiografía oclusal.

La sialografía es muy útil para la ubicación de cálculos parotídeos que son radiolúcidos, lo que es muy importante para decidir el tratamiento (Rice).

La ecografía es muy útil para el diagnóstico de esta patología. En ella se considera su bajo costo, no es invasiva y es de fácil acceso y disponibilidad. Se detectan el 90% de los cálculos mayores de 2 mm de tamaño como una imagen hiperecogénica con una sombra acústica por detrás.

Es de gran valor para el diagnóstico de la patología inflamatoria y obstructiva. Se considera el método de elección para sustituir a la sialografía (Santamaría).

Se debe usar como primera opción diagnóstica en pacientes con sialoadenitis aguda cuando no es factible una sialografía. Otra ventaja de la ecografía es que no requiere canalización, que puede ser técnicamente difícil de acuerdo con la anatomía y con quien la realice.

La mayoría de los cálculos tienen la suficiente cantidad de calcio como para que sean visibles en una tomografía computarizada. Es un estudio más costoso y en el que tienen que realizarse cortes finos para que se vean los cálculos pequeños.

La centellografía con tecnecio 99m-pertechnetato se sodio (se concentra y se libera por las glándulas salivales) si bien determina el estado funcional de la glándula no se considera para la toma de decisiones terapéuticas, por lo que su uso en esta patología no es de utilidad por el momento (Rice).

En las imágenes por resonancia magnética no se observan los cálculos.

## Tratamiento

En principio se tiene que probar un tratamiento conservador, especialmente cuando los cálculos son pequeños. El paciente tiene que estar bien hidratado, debe usarse calor local, masaje de la glándula y sialogogos para promover la producción de saliva en un intento para que los cálculos salgan de los conductos. Si el paciente decide no operarse debe advertirse que pueden aparecer síntomas como hinchazón y dolor (sialoadenitis aguda) por lo que tiene que comenzar un tratamiento antibiótico en forma temprana. También se debe advertir que el cálculo puede, con el tiempo, aumentar su tamaño, lo que puede producir la aparición de síntomas.

El diámetro de los orificios de salida de los conductos de Wharton y de Stenon mide 0,5 mm y tanto los conductos como los orificios de salida pueden dilatarse considerablemente sin producirse daños. Por esto los cálculos de menos de 2 mm pueden pasar por los orificios de salida luego de que éstos se hayan dilatado.

Los cálculos en el conducto de Wharton que es posible observar en una radiografía oclusal y además son palpables se pueden extraer con un abordaje intraoral. El abordaje intraoral de los cálculos que se encuentran más allá

de 2 cm de la desembocadura es peligroso por la posibilidad de dañar el nervio lingual.

Los cálculos ubicados en el codo que tiene el conducto de Wharton alrededor del borde posterior del músculo milohioideo pueden tratarse con la extirpación de la glándula afectada o con un muy riesgoso abordaje intraoral con anestesia general que requiere la identificación, la disección y la protección del nervio lingual que puede verse dañado durante esta operación, con la consiguiente parestesia o anestesia de éste.

Cuando una glándula submaxilar tiene cálculos ubicados en el parénquima glandular y se encuentra afectada por una sialoadenitis crónica recurrente se debe realizar su extirpación quirúrgica.

El manejo de los cálculos parotídeos es más problemático. Sólo 1,5 cm de los 7 cm del conducto de Stenon es abordable en forma intraoral. Los cálculos ubicados en el conducto por fuera del músculo masetero no pueden abordarse en forma intraoral. La parotidectomía se reserva para pacientes con cálculos intraglandulares y con síntomas que no se resuelven con terapia conservadora (Rice).

## El futuro en el tratamiento de las sialolitiasis

La litotricia extracorpórea se usa para el tratamiento de los cálculos del tracto urinario desde la década de 1980. En 1989 se realizó por primera vez litotricia para el tratamiento de cálculos parotídeos con buenos resultados. Desde entonces han aparecido varios informes alentadores generalmente provenientes de Europa. Este tratamiento estaría indicado en cálculos parotídeos de difícil manejo, luego de que fracasase una terapia conservadora. Con esta alternativa se evitaría la parotidectomía. Con la litotricia es necesario que la glándula sea funcional para que la saliva "lave" los fragmentos de cálculo del conducto (Rice).

Si bien la eficacia que muestra este tratamiento es alentadora, todavía no es una opción muy difundida.

Los cálculos en los conductos salivales son potencialmente abordables con endoscopios finos para su diagnóstico y su tratamiento. Cuando se incrementa la experiencia en este campo los cálculos más inaccesibles podrán tratarse en forma incruenta (Rice).

## TRASTORNOS INFLAMATORIOS

### Sialoadenitis bacteriana aguda

#### Patogenia

La infección bacteriana aguda de las glándulas salivales se produce por dos importantes mecanismos fisiológicos. Primero, la fuente de infección es una contaminación retrógrada de los conductos y el parénquima glandular por bacterias que habitan la cavidad bucal. Segundo, la disminución del flujo salival a través de los conductos y el parénquima favorecen la infección con supuración. Otras vías de contaminación mencionadas en forma habitual son procesos infecciosos vecinos,

trauma  
matóge

Esta  
glándul  
menud  
ción se  
cos. La  
a difere  
les. La  
protege  
pos (lg  
bacteria  
lar. Tam  
mucina  
titivam

Entra  
ducto d  
el carri  
el cond  
cerca d  
la estas

Los  
mecáni  
val y la  
con cál  
glándul  
cálcul  
Whart

#### Epidemiología

Los  
salival,  
en paci

Muc  
sada de  
aerodig  
régime  
falta de  
se som  
ción de  
ceptibl

En e  
nitis ba

La p  
los pro  
dos qu  
tis pose

La  
semana  
quince

Otro  
nen en  
del sist

nentes  
tiroidis

Sjögre  
hiperlip  
Cushin

Muc  
xerosto



traumatismos e infecciones que se difunden por vía hematológica.

Esta enfermedad puede afectar a cualquiera de las glándulas salivales mayores, pero la involucrada más a menudo es la glándula parótida (fig. 31-7). Esta predilección se atribuye a varios factores fisiológicos y anatómicos. La saliva que produce la glándula parótida es serosa a diferencia de las glándulas submaxilares y sublinguales. La saliva mucinosa contiene varios elementos que protegen a la glándula de una infección como anticuerpos (IgA) y lisosima, además, la mucina aglutina a las bacterias y previene que se adhieran a la superficie celular. También glucoproteínas específicas encontradas en la mucina se unen a las células epiteliales e inhiben competitivamente la adhesión de las bacterias a estas células.

Entre los factores anatómicos encontramos que el conducto de Stenon se ubica sobre el masetero y termina en el carrillo a nivel de los molares superiores, mientras que el conducto de Wharton se ubica en el piso de la boca cerca de la lengua. Los movimientos linguales previenen la estasis salival en el conducto de Wharton.

Los cálculos salivales pueden producir obstrucción mecánica en un conducto, lo que favorece la estasis salival y la subsecuente infección. La sialoadenitis asociada con cálculos salivales se produce más a menudo en la glándula submaxilar ya que entre el 85 y el 90% de los cálculos salivales se producen en el conducto de Wharton.

### Epidemiología y factores de riesgo

Los factores de riesgo son los que producen estasis salival. La deshidratación es una causa clásica de estasis en pacientes que cursan un posoperatorio.

Muchas cirugías se asocian con la pérdida no compensada de líquidos y sangre. Más aún, las cirugías de la vía aerodigestiva tanto alta como baja se mantienen con un régimen de "nada por vía oral" (NVO), lo que produce falta de estimulación salival. También los pacientes que se someten a cirugías abdominales mayores y de reparación de fracturas de la articulación coxo-femoral son susceptibles a la deshidratación.

En esta población de pacientes ocurrirá una sialoadenitis bacteriana aguda en mil posoperatorios.

La parotiditis supurativa se ha visto tan asociada con los procedimientos quirúrgicos previamente mencionados que se la denomina parotiditis quirúrgica o parotiditis posoperatoria.

La parotiditis aparece generalmente en la segunda semana del posoperatorio pero se ha informado hasta quince semanas después del procedimiento.

Otros pacientes con riesgo aumentado son los que tienen enfermedades debilitantes crónicas o compromiso del sistema inmune. Las condiciones médicas predisponentes son falla hepática o renal, diabetes mellitus, hipotiroidismo, desnutrición, SIDA/HIV, síndrome de Sjögren, depresión, bulimia/anorexia, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia, fibrosis quística, enfermedad de Cushing (Rice).

Muchos medicamentos usados a menudo producen xerostomía o deshidratación por una variedad de meca-

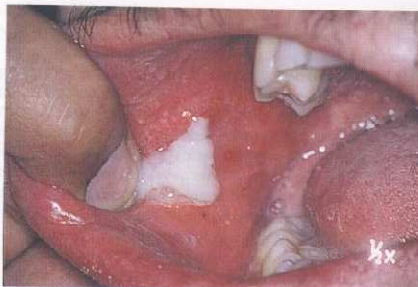


Fig. 31-7. Salida de pus por el osiúm: del conducto de Stensen en una parotiditis bacteriana supurada.

nismos como efecto anticolinérgico y efecto diurético. Los medicamentos asociados con infecciones salivales son antihistamínicos, diuréticos, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, beta-bloqueantes, barbitúricos y anticolinérgicos.

Varias entidades psiquiátricas también se han asociado con esta enfermedad, cualesquiera sean las medicaciones psicoactivas que reciben. La anorexia y la adipsia que se observan en estos pacientes pueden causar deshidratación. Por lo tanto, los pacientes con depresión, bulimia y anorexia nerviosa corren un riesgo aumentado de padecer esta infección. Existen otros factores que producen xerostomía como radioterapia previa y síndrome de Sjögren.

Los taponos mucosos pueden producirse por causas alérgicas, por esto se los asocia con niños con eosinofilia y síntomas alérgicos como urticaria y asma bronquial. La obstrucción mecánica de los conductos por cuerpos extraños, estenosis, infección, trauma o neoplasias de la cavidad bucal aumentan el riesgo.

Pese a que la parotiditis bacteriana puede presentarse en individuos de cualquier edad, algunos grupos etarios son más susceptibles. La "parotiditis neonatal" ocurre dentro de las primeras dos semanas de vida porque aún una leve deshidratación puede producir una significativa estasis salival en estos niños. El 35-40% de los casos ocurre en niños prematuros que son más propensos a la deshidratación que los nacidos de término.

A diferencia de los adultos, la parotiditis bacteriana en los niños es bilateral.

El grupo de la tercera edad también es proclive a esta afección. La secreción salival disminuye con la edad, el estado nutricional es deficiente y generalmente sufren una enfermedad debilitante crónica, algunas de las cuales se tratan con alguno de los fármacos mencionados con anterioridad.

En resumen, los factores de riesgo consisten en deshidratación, cirugía reciente, anestesia general reciente, edad avanzada, nacimiento prematuro, radioterapia previa, compromiso inmunológico, enfermedad sistémica, medicación, sialolitiasis, sialectasia, focos sépticos y neoplasias de la cavidad bucal.



## Bacteriología

La bacteria más común que causa esta infección es *Staphylococcus aureus*, la cual se ha aislado en el 50-90% de los casos.

*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico), así como *Haemophilus influenzae* han sido reconocidos como patógenos en la sialoadenitis piógena.

Los microorganismos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) se han aislado en estas infecciones con menor frecuencia.

Se han comunicado abscesos parotídeos causados por *Salmonella* en pacientes con HIV.

Desde hace poco se está reconociendo la importancia de los microorganismos anaeróbicos en estas infecciones. *Bacteroides*, *peptostreptococos* y *fusobacterias* hasta en un 43% de los casos.

El aparente incremento de la incidencia de los microorganismos anaeróbicos se debe más que a un cambio en la microbiología a una mejoría de las técnicas de cultivo de este tipo de bacterias. Otros autores postulan que el incremento de microorganismos anaeróbicos y gramnegativos refleja una contaminación intrahospitalaria porque existe un predominio de estas bacterias en infecciones en pacientes internados por enfermedades debilitantes o por estar cursando el posoperatorio (Rice).

*Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum* son agentes etiológicos raros de las parotiditis agudas, pero sí se asocian con infecciones crónicas e indoloras que pueden confundirse con neoplasias.

## Presentación clínica

Los síntomas locales son dolor y aumento de volumen de aparición brusca del lado afectado, en el 10-25% de los casos es bilateral. Estos síntomas pueden exacerbarse con las comidas. Al revisar la anamnesis del paciente pueden hallarse uno o más factores de riesgo.

En el examen clínico se observan induración, eritema, edema y dolor a la palpación en la piel de la región de la glándula afectada. En el examen clínico intraoral se ve el orificio de los conductos de Wharton o Stenon inflamados y si se presiona la glándula por éste es posible ver salida de pus. Cuando la infección es reciente o hay obstrucción del conducto este signo a veces se encuentra ausente.

La gruesa aponeurosis parotídea restringe la infección al parénquima y se presenta en forma difusa más que como francos abscesos. También pueden verse signos de xerostomía o deshidratación: la mucosa de la cavidad bucal se ve seca, lo que indica flujo salival disminuido o interrumpido; la piel se encuentra seca y sin turgencia. La parotiditis supurativa se puede asociar con una sepsis generalizada con signos de toxemia, fiebre, deshidratación profunda y en ocasiones progresa a una falla multiorgánica.

## Diagnóstico

El diagnóstico de esta infección, en principio, es clínico. Los exámenes complementarios contribuirán en

casos en los cuales la patología no responde al tratamiento convencional.

En los exámenes de laboratorio se encuentra un aumento de los glóbulos blancos. La amilasa sérica se encuentra dentro de valores normales. Si se sospecha la presencia de un absceso y la infección no responde al tratamiento se puede llevar a cabo una punción aspirativa y luego realizar un examen microbiológico del material obtenido.

El estudio por imágenes no se recomienda al comienzo; si en 48 horas el cuadro no remite frente al tratamiento médico agresivo se debe indicar una tomografía computarizada, imágenes por resonancia magnética o ecografía para excluir la existencia de un absceso.

Se debe establecer diagnóstico diferencial con linfomas, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato (*cat scratch disease*), linfadenitis cervical asociada a infección odontogénica, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, entre otras.

En ocasiones se requiere para el diagnóstico una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o la extirpación de la glándula para obtener un diagnóstico histopatológico.

## Tratamiento

Se debe revertir la enfermedad sistémica de base, se deben suspender los antisialogogos. Para revertir la estasis salival se puede aplicar calor húmedo, administrar sialogogos como gotas de limón o naranja y se debe conseguir un buen estado de higiene bucal.

La terapia antibiótica se dirige a microorganismos anaeróbicos y gramnegativos. Más del 70% de los microorganismos cultivados de estas infecciones producen betalactamasas o penicilasas. Por esto debe usarse aminopenicilinas con inhibidores de las betalactamasas, penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina, meticilina) y cefalosporinas de segunda generación. Algunos autores sugieren usarlos asociados con clindamicina o metronidazol para cubrir en mayor medida a los anaerobios.

Los resultados de los cultivos pueden usarse para redirigir la antibióticoterapia. En algunos pacientes hospitalizados predomina *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente; en estos casos se recomienda administrar vancomicina (Rice).

El papel de la cirugía es limitado, solo se realiza un drenaje quirúrgico cuando se identifica un absceso. También la cirugía está indicada cuando la patología es refractaria al tratamiento médico y se sospecha de otra enfermedad.

El pronóstico de esta enfermedad es variable y depende del estado médico del paciente. En pacientes con factores de riesgo el pronóstico es aciago con 20-50% de mortalidad. En pacientes sanos el diagnóstico temprano y la intervención terapéutica oportuna conducen a una resolución completa sin secuelas.

## Infección viral aguda de las glándulas salivales

El término "paperas" define clásicamente a la parotiditis causada por el paramixovirus; esta sialoadenitis viral también se la conoce como fiebre urleana. Pero se han identificado otros virus que también infectan las glándulas salivales.

## Patogen

Opues  
teriana a  
glándula  
virus es  
la vía ac  
el pacie  
manas d  
aérea su  
un perfo  
penetra  
minativ  
tral).

Pese a  
dilección  
afectada

## Epidemi

Las p  
mundo a  
rre en n  
mente o  
exposte  
rubéola,  
la actual  
xovirus.

## Virologi

Las p  
rus, un  
parainfl  
virus com  
ditis vir  
influenz  
el virus  
mixovir  
mismo p  
do parot

## Presenta

Un te  
como c  
general.  
ditis, le  
y disfa  
las com  
El ex  
aumenta  
volumen  
bilateral  
en espe

## Diagnó

En co  
examen  
citosos r

### Patogenia

Opuestamente a lo que ocurre en la sialoadenitis bacteriana aguda, en el caso de las infecciones virales de las glándulas salivales son sistémicas desde su comienzo. El virus es endémico en la comunidad y entra al cuerpo por la vía aérea superior. Después de la exposición al virus el paciente pasa por un período de incubación de 2-3 semanas durante el cual el virus se multiplica en la vía aérea superior o en la glándula parótida y luego le sigue un período de viremia de 3 a 5 días. Entonces el virus penetra en los tejidos biológicamente activos (tejido germinativo, glándulas salivales y sistema nervioso central).

Pese a que los virus que producen paperas tienen predilección por la glándula parótida también pueden verse afectadas las glándulas submaxilar y sublingual.

### Epidemiología - Factores de riesgo

Las paperas son una entidad distribuida por todo el mundo altamente contagiosa. El 85% de los casos ocurre en niños menores de 15 años. En los adultos raramente ocurre por la inmunidad adquirida luego de estar expuestos en la infancia o por la vacuna triple (varicela, rubéola, paperas). Los casos esporádicos que ocurren en la actualidad se deben a infección por virus no paramixovirus, fallas en la inmunidad y falta de vacunación.

### Virología

Las paperas clásicas son causadas por el paramixovirus, un virus RNA relacionado con los virus influenza y parainfluenza. Sin embargo, se han identificado otros virus en la sangre o en la saliva de pacientes con parotiditis viral aguda. Entre ellos se encuentran los virus influenza, parainfluenza (tipo 1 y 3), coxsackie (A y B) y el virus linfocítico coriomeningítico. Estos virus no paramixovirus pueden afectar en múltiples ocasiones a un mismo paciente. En pacientes con HIV se han comunicado parotiditis por megalovirus y adenovirus (Rice).

### Presentación clínica

Un tercio de los pacientes tiene síntomas prodrómicos como cefalea, mialgia, artralgia, anorexia y malestar general. La otalgia avisa sobre el comienzo de la parotiditis, le sigue un dolor localizado en la glándula, trismus y disfagia. El dolor se exagera frente a estímulos como las comidas y la masticación.

El examen clínico muestra a la glándula afectada aumentada de tamaño sin calor ni rubor. El aumento de volumen dura de 1 a 5 días y en el 75% de los casos es bilateral. En forma sistémica el paciente tiene fiebre baja, en especial en el período prodrómico.

### Diagnóstico

En contraste con la sialoadenitis bacteriana aguda el examen de laboratorio muestra leucocitopenia con linfocitosis relativa y la amilasa sérica se encuentra aumenta-

da. La amilasa sérica hace un pico en la primera semana y se normaliza en la segunda o tercera semana.

La serología viral es esencial para el diagnóstico de la parotiditis viral. Las inmunoglobulinas fijadoras de complemento aparecen luego de la exposición al paramixovirus. Los anticuerpos solubles cuyo antígeno es la nucleocápside del virus aparecen en la primera semana de la infección y tienen su pico máximo en la segunda semana. Estos anticuerpos desaparecen dentro de los primeros nueve meses siguientes a la exposición al virus e indican infección activa o vacunación reciente.

Los anticuerpos virales cuyo antígeno es la envoltura del virus aparecen varias semanas después de los anticuerpos solubles y persisten con niveles bajos hasta cinco años después de la exposición. Estos anticuerpos indican infección previa, vacunación previa o últimos estadios de la infección activa. En caso de ser negativos los estudios serológicos deben dirigirse a los virus no paramixovirus nombrados con anterioridad. En estos casos también se tienen que pedir estudios para excluir infección por HIV porque este virus también se ha informado como causante de parotiditis.

El estudio por imágenes de las glándulas que se sospechan con infección viral no se realiza en forma rutinaria.

### Tratamiento

El tratamiento es de sostén ya que es una enfermedad autolimitante. Incluye reposo y adecuada hidratación. El avance más significativo en el tratamiento de la paperas es la prevención por medio de la vacunación. Se cuenta con la vacuna desde 1967 y se combina con la de varicela y la de rubéola (vacuna triple), que se aplica en una única dosis subcutánea después del año de vida. En el 90% de los pacientes produce títulos medibles de anticuerpos. Si bien en pacientes inmunizados a veces aparece esta enfermedad, representa infecciones por virus no paramixovirus o falla de la vacunación (poco frecuente).

Las complicaciones más que por la infección salival se deben a la repercusión sistémica por la localización del virus en otros tejidos biológicamente activos.

La complicación más común es la orquitis que ocurre en el 20-30% de los hombres. En el 5% de las mujeres se complica con onforitis (ovaritis) y en el 30% con mastitis (mujeres mayores de 15 años). El compromiso de los tejidos germinativos parece no resultar en esterilidad.

En el 10% de los pacientes aparece meningitis aséptica y en el 5% pancreatitis.

En un 4% de los pacientes aparece sordera al final de la parotiditis. Otras complicaciones son miocarditis, anemia hemolítica, poliartritis, plasmocitosis y trombocitopenia.

### Pronóstico

Las complicaciones asociadas a la infección viral de las glándulas salivales son generalmente autolimitantes, pero en un número muy pequeño éstas pueden ser permanentes como la sordera. La mayoría de estos pacientes se recuperan sin realizar ningún tratamiento específico y sin secuelas.



### Sialoadenitis crónica

Como la sialoadenitis aguda, es más frecuente en la parótida. Generalmente es resultado de un daño permanente causado a la glándula por una infección suprativa aguda. Este daño conduce a una sialectasia y a una destrucción progresiva de los acinos, combinada con una infiltración linfocitaria. Desde el punto de vista histológico es imposible diferenciar los diferentes subtipos de inflamación crónica porque el tejido glandular responde de la misma manera a distintas enfermedades.

En la anamnesis el paciente con esta enfermedad refiere agrandamientos parotídeos recurrentes con molestia que se exacerba en las comidas.

En el examen físico se confirma el agrandamiento glandular (fig. 31-8) y, en forma intraoral, al masajear la glándula se nota la salida de poca saliva. El 80% de estos pacientes desarrollan xerostomía de la glándula salival afectada. Es importante excluir desde un principio la presencia de cálculos salivales o estenosis del conducto.

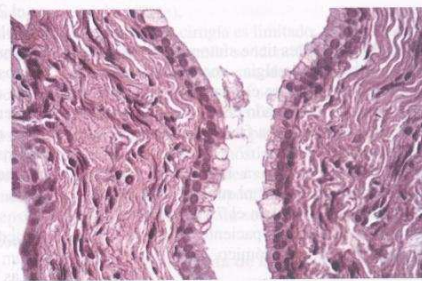
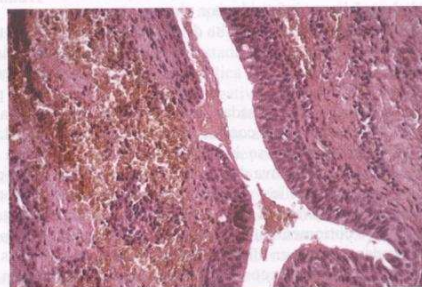
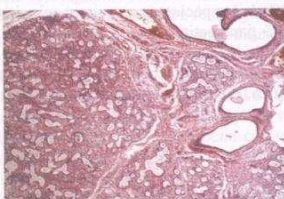
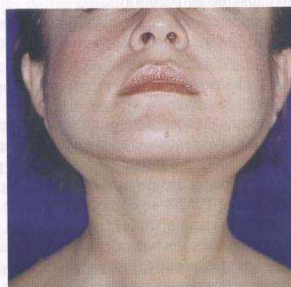


Fig. 31-8. A y B. Sialoadenitis (parotiditis) crónica bilateral de varios años de evolución en una mujer de 23 años. C. Sialoadenitis crónica. En esta imagen se observa disminución del número de elementos acinolobulares y dilatación de los conductos secretorios. D. Conducto excretor revestido por epitelio pavimentoso metaplásico. Se observan fibrosis e infiltrados pericanaliculares. E. Otro conducto con epitelio columnar y metaplasia caliciforme del revestimiento epitelial con fibrosis pericanalicular.

El manejo inicial debe ser conservador e incluye el uso de sialogogos, masajes y antibióticos en caso de agudizaciones. Cuando el tratamiento conservador fracasa, se recomiendan otras medidas como la dilatación periódica del conducto salival, la ligadura del conducto, la irradiación de toda la glándula, la neurectomía timpánica y la escisión de la glándula afectada. Sólo con esta última se obtienen resultados uniformes (Rice).

Una parotiditis crónica recurrente puede conducir a desarrollar una lesión linfopitelial benigna (enfermedad de Mickulicz), que se verá más adelante.

### Sialoadenitis crónicas específicas

#### Tuberculosis

Que la tuberculosis afecte a las glándulas salivales en forma primaria es poco común. Cuando las afecta lo hace en forma unilateral y más a menudo a la glándula parótida. Se presenta de dos formas: como una inflamación

Fig. 31-9. tida con  
×40: gang  
lar, con fo  
das que co  
culoides,  
centro nea  
cerca de  
una célula  
Langhans

aguda y  
lesión a  
sialoaden  
mente v  
hasta qu  
cado).  
que las  
están a  
Mycobac  
ción cr  
correcta  
ambas  
usados  
ción. Pa  
realizar  
losis se  
les per  
dula su  
activa.

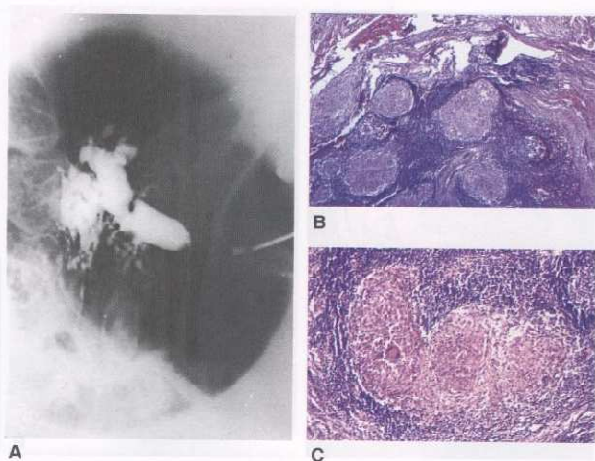
#### Actinomicosis

Tam  
especie  
Actinomi  
la incis  
penicil  
cosis c  
general  
amigda

#### Enfermedad de Mickulicz

Esta  
forma  
parotíd  
das por  
medad

Fig. 31-9. A. Sialograffa de glándula parótida con infección tuberculosa. B. HE,  $\times 40$ : ganglio linfático de la logia submaxilar, con formaciones eosinófilas redondeadas que corresponden a granulomas tuberculoideos, algunos de los cuales muestran centro necrótico. C. HE,  $\times 100$ : vista más cercana de un granuloma epitelióide con una célula gigante multinucleada de tipo Langhans.



aguda y como una inflamación crónica (fig. 31-9). La lesión aguda es difícil de diagnosticar porque imita a una sialoadenitis aguda causada por las bacterias anteriormente vistas. Por lo general el diagnóstico no se obtiene hasta que no se realiza un PPD (derivado proteico purificado). La prueba de PPD puede ser poco confiable porque las infecciones producidas por micobacterias atípicas están aumentando en relación con las producidas por *Mycobacterium tuberculosis hominis* (Rice). La inflamación crónica es más sutil pero puede diagnosticarse correctamente con una PAAF. Si las micobacterias en ambas presentaciones son susceptibles a los fármacos usados en forma habitual ése es el tratamiento de elección. Pero si en la forma crónica son resistentes se debe realizar la escisión quirúrgica de la glándula. La tuberculosis secundaria puede involucrar a las glándulas salivales pero en este caso la glándula más afectada es la glándula submaxilar y se asocia con tuberculosis pulmonar activa.

#### Actinomicosis

También afecta a las glándulas salivales, la causan especies grampositivas de *Actinomyces*, específicamente *Actinomyces israelii* (Escovich). El tratamiento combina la incisión y el drenaje con una terapia prolongada con penicilina como cualquier localización de una actinomicosis cérvico-facial (fig. 31-10). La diseminación en general comienza de una bolsa periodontal o una cripta amigdalina.

#### Enfermedad por arañazo de gato

Esta enfermedad no involucra el tejido glandular en forma directa, sino que afecta a los ganglios linfáticos parotídeos y submaxilares. Las glándulas se ven afectadas por contigüidad. El agente etiológico de esta enfermedad se ha identificado pero no clasificado. Es un bacilo

lo gramnegativo sensible a la gentamicina. La enfermedad es autolimitante y el tratamiento es sintomático y puede incluir gentamicina (fig. 31-11).

### PATOLOGÍA GLANDULAR POR ENFERMEDADES AUTOINMUNES

#### Sarcoidosis

Ésta es una enfermedad granulomatosa cuya etiología se desconoce y su diagnóstico es por exclusión. Clínicamente involucra las glándulas salivales en un 6% de los casos. La fiebre uveoparotídea (enfermedad de Heerfordt) es una forma particular de sarcoidosis caracterizada por uveítis, agrandamiento parotídeo y parálisis facial. Ocurrió en las décadas de 1920 y 1930 del siglo XX. Tiene un período prodrómico con fiebre, malestar general, debilidad, náuseas y sudoración nocturna que duran varios días o semanas. La fiebre uveoparotídea puede acompañarse o no de las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis. El agrandamiento parotídeo dura de meses a años sin supuración. El tratamiento es sintomático, el uso de corticosteroides es más útil en la fase aguda, en especial para la parálisis facial. Sin tratamiento la parálisis facial es en general transitoria. La uveítis debe seguirse de cerca porque a veces conduce a la aparición de glaucoma. En muchos pacientes con sarcoidosis la enzima convertidora de angiotensina sérica está elevada (Rice) (fig. 31-12).

#### Lesión linfocitopitelial benigna

También conocida como enfermedad de Mikulicz. Desde el punto de vista clínico se presenta como un agrandamiento indoloro de las glándulas salivales y lagrimales en forma bilateral. Como enfermedad de Mikulicz se empezó a describir, de modo incorrecto, a una variedad de entidades en las cuales se veía agranda-



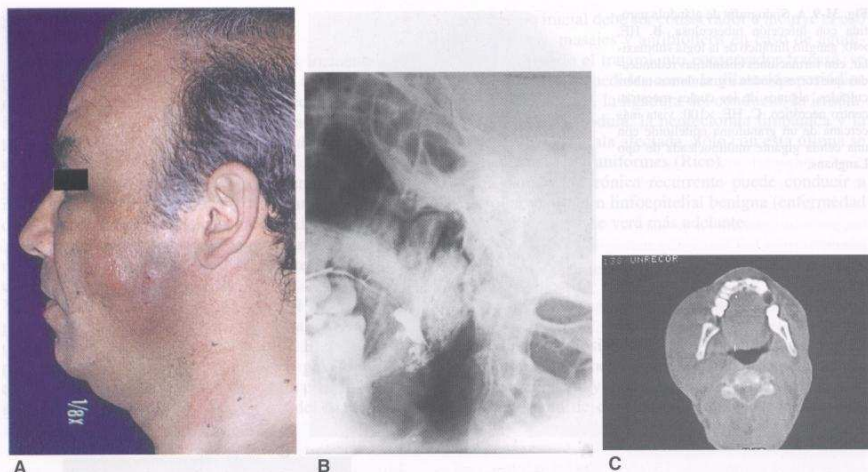


Fig. 31-10. Actinomicosis parotídea. A. Aspecto facial. B. Sialografía parotídea. C. Tomografía computarizada.

miento parotídeo y lagrimal, pero muchas de estas entidades representan el compromiso de estas glándulas por otras enfermedades como tuberculosis, sarcoidosis y linfomas. El agrandamiento parotídeo y lagrimal secundario a otra enfermedad se identifica como *síndrome de Mikulicz* y no son ejemplos de lesión linfoepitelial benigna (microscópicamente).

El síndrome de Sjögren (se verá más adelante) es una enfermedad autoinmune que produce agrandamiento lagrimal y salival con características microscópicas de lesión linfoepitelial benigna. Sin embargo, no todas las lesiones linfoepiteliales benignas se asocian con síndrome de Sjögren (Rice).

#### Características clínicas

Las que no se asocian con este último síndrome son unilaterales, salvo en ocasiones en que son bilaterales. A

veces se asocian con otra patología glandular como litiasis o tumores epiteliales benignos o malignos.

Esta entidad se desarrolla en adultos, con una edad promedio de 50 años. El 60-80% de los casos se da en mujeres. El 80% afecta la glándula parótida. La lesión se presenta como un aumento de volumen difuso y firme de la glándula afectada que puede llegar con un tamaño alarmante. Puede ser asintomático o asociarse con un dolor leve.

#### Características histopatológicas

Esta lesión muestra un fuerte infiltrado linfocitario asociado con la destrucción de los ácinos salivales. Pueden aparecer o no centros germinativos. A pesar de que los ácinos son destruidos, el epitelio de los conductos persiste. Las células del epitelio de los conductos y las células mioepiteliales se vuelven hiperplásicas y for-

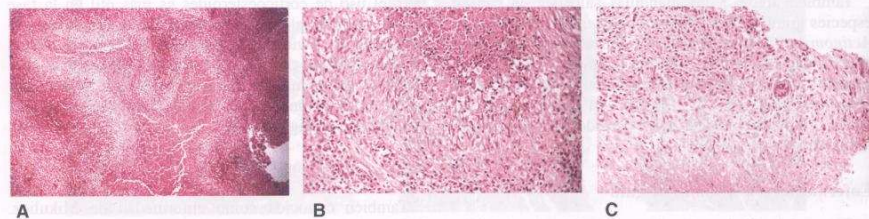
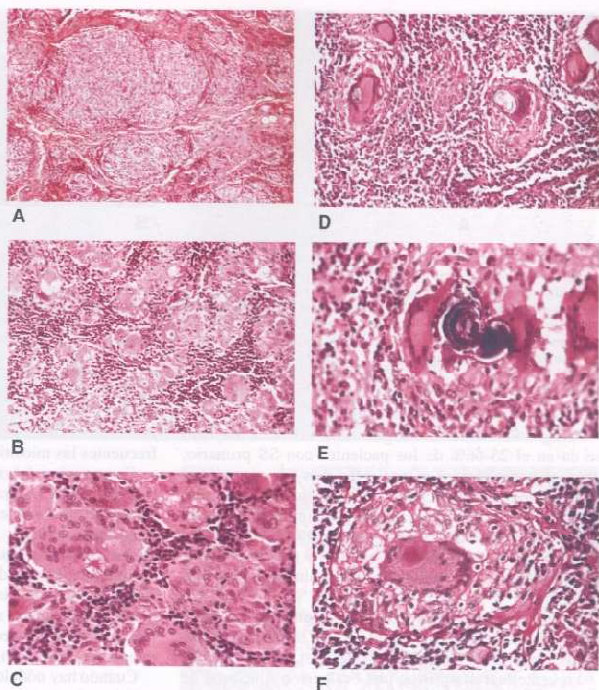


Fig. 31-11. Enfermedad por arañazo de gato. A. HE,  $\times 40$ ; proceso inflamatorio granulomatoso en el que se destaca un foco de necrosis "cartográfica" irregular, rodeada de células epitelioides y escasas células gigantes multinucleadas. Se trata de una necrosis "sucia" con abundantes restos celulares y nucleares. B. HE,  $\times 200$ ; hacia abajo se observa un foco de necrosis con abundantes detritos nucleares, rodeado de una reacción inflamatoria histiocitaria. Por afuera aun se aprecian infiltrados linfoplasmocitarios. C. HE,  $\times 200$ ; imagen similar a la entidad, con una célula gigante multinucleada.

Fig. 31-  
aprecian  
matosas  
constitui  
telioides  
células g  
 $\times 200$ ; en  
tes agru  
can "cuc  
rededor  
serva una  
C. HE,  $\times$   
asteroide  
aspecto  
plasmáti  
multinuc  
muestran  
D.  $\times 200$ ;  
glionar  
También  
les, con a  
calcifica  
minados  
correspo  
compues  
Vista má  
de Scha  
calcifica  
gigante c  
citoplas  
glándula  
casos. Si  
cuerpos  
sarcoido  
nicas, ya  
otras enf  
man un  
que se  
"islas"  
esta les  
Tratam  
Gen  
la afec  
bueno.  
lial ben  
en la g  
Ade  
a cierta  
cuenta  
Síndro  
El s  
mune c  
todo, p  
lagrima  
ción lin  
de los  
denotar  
SS pue

**Fig. 31-12. Sarcoidosis.** A. HE,  $\times 100$ : se aprecian formaciones nodulares granulomatosas coalescentes, sin necrosis central, constituidas por células histiocitarias "epitelioides", de citoplasma claro con algunas células gigantes de tipo Langhans. B. HE,  $\times 200$ : en áreas se observan células gigantes agrupadas, en cuyo citoplasma destacan "cuerpos asteroides" eosinófilos. Alrededor de las células epitelioides se observa una población de pequeños linfocitos. C. HE,  $\times 400$ : una aproximación del cuerpo asteroide, denominación que procede del aspecto "estrellado" del cuerpo intracitoplasmático alojado en la célula gigante multinucleada. Otras células gigantes muestran vacuolas citoplasmáticas claras. D.  $\times 200$ : biopsia de una lesión nodular ganglionar cervical en mujer de 63 años. También se observan granulomas sarcoidales, con células gigantes que alojan cuerpos calcificados lamelares en su interior, denominados "cuerpos de Schaumann" que corresponden a concreciones laminadas compuestas de calcio y proteínas. E.  $\times 400$ : Vista más cercana de los cuerpos lamelares de Schaumann, con líneas concéntricas de calcificación. F. *Idem*,  $\times 400$ : otra célula gigante que aloja un cuerpo eosinófilo en su citoplasma. La sarcoidosis involucra a las glándulas salivales en un 20 a 25% de los casos. Si bien los cuerpos asteroideos y los cuerpos de Schaumann son frecuentes en la sarcoidosis, no son estructuras patognomónicas, ya que pueden estar presentes en otras enfermedades granulomatosas.



man un grupo de células muy característico de esta lesión que se llama "islas epimioepiteliales" (Neville). Estas "islas" son útiles para diferenciar microscópicamente esta lesión de linfoma (fig. 31-13).

### Tratamiento

Generalmente se requiere la extirpación de la glándula afectada y su pronóstico en la mayoría de los casos es bueno. Sin embargo, los pacientes con lesión linfopitelial benigna corren un riesgo aumentado de linfoma, sea en la glándula afectada o en otro lugar.

Además existe su contraparte maligna que está ligada a ciertas etnias (asiáticos y esquimales), es muy poco frecuente y se denomina lesión linfopitelial maligna.

### Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno autoinmune crónico de las glándulas exocrinas que afecta sobre todo, pero no exclusivamente, las glándulas salivales y lagrimales. Esta exocrinopatía se asocia con una infiltración linfocitaria del tejido glandular e hiperreactividad de los linfocitos B con varios anticuerpos séricos que denotan la naturaleza autoinmune de la enfermedad. El SS puede ser primario, cuando está solo sin acompañar-

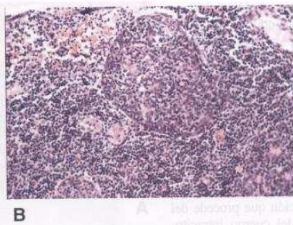
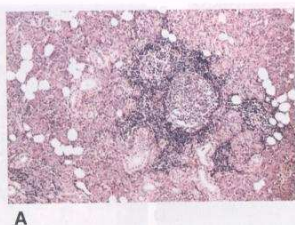
se de otra enfermedad autoinmune, o secundario cuando al síndrome se suma una enfermedad autoinmune. La presentación clínica del SS es tan amplia que es única entre las enfermedades autoinmunes. Puede estar confinada sólo a las glándulas exocrinas (enfermedad glandular) o involucrar múltiples sitios extraglandulares (compromiso sistémico). Al afectar las glándulas salivales y lagrimales produce xerostomía y xerofalimia; esta presentación clínica a veces se denomina *síndrome seco* (Rice). El efecto de la xerofalimia en el ojo es la queratoconjuntivitis seca.

### Manifestaciones clínicas

#### Características glandulares

**Componente bucal:** la xerostomía es el síntoma predominante en el SS. Esto causa molestias en la masticación y en la deglución. Las caries y los dolores en la boca son comunes en estos pacientes. La mucosa bucal, de acuerdo con la gravedad del caso, presentará variable sequedad, enrojecimiento y posibles micosis. El dorso lingual es suave, con fisuras y las papilas filiformes están atrofiadas. Las piezas dentarias se encuentran cubiertas por placa bacteriana y son comunes las caries de cuello.





**Fig. 31-13.** Lesión linfocelular benigna. **A.** HE,  $\times 100$ : glándula parótida con lóbulos glandulares serosos con frecuentes conductos estriados e intercalares, que indican una disminución real de parénquima acinar (atrofia). En la estroma, además de observar algunos islotes de células adiposas maduras, se identifican agregados linfocitos nodulares, con centros germinativos hiperplásicos y manguito de pequeños linfocitos alrededor que interactúan con el epitelio glandular adyacente (lesión linfocelular). **B.** HE,  $\times 200$ : otra lesión de glándula parótida, más evolucionada, en la que se observan islotes "epi-mioepiteliales" característicos de la lesión linfocelular benigna. Están esencialmente constituidos por el epitelio glandular residual, permeabilizado activamente por linfocitos. Alrededor existe una población de pequeños linfocitos, que se organizan —con el paso del tiempo— en forma organoide, tal cual sucede en el ganglio linfático.

El agrandamiento de las glándulas salivales mayores se da en el 25-66% de los pacientes con SS primario, pero es poco común en pacientes con SS secundario. Siempre se debe sospechar de una sialoadenitis bacteriana o de un tumor en un agrandamiento unilateral de parótida, aun en pacientes con SS confirmado. Y además del SS un agrandamiento parotídeo bilateral puede producirse por infecciones virales, sarcoidosis, linfomas y desnutrición.

La sialografía muestra sialectasias puntuales y pérdida de la arborización de los conductos ("árbol cargado de frutas y sin ramas" (fig. 31-14) (Neville).

La centellografía provee una evaluación funcional de las glándulas salivales al analizar la tasa y densidad de la captación de tecnecio-99m pertechnetato de sodio y el tiempo de excreción en la boca luego de la administración intravenosa del radiofármaco. Los pacientes con SS muestran una captación y excreción retardada o ausente del isótopo.

**Componente ocular:** un gran síntoma glandular del SS es la sequedad de los ojos (xerofthalmia). La disminución en la secreción de lágrimas (de su capa acuosa, ya que la producción de mucina sigue siendo normal) conduce a la irritación crónica y a la destrucción de la córnea y la conjuntiva bulbar (queratoconjuntivitis seca). El paciente describe una sensación arenosa, quemante o de cuerpo extraño en los ojos y no pueden tolerar el humo, las corrientes de aire o la luz. Estos síntomas se agravan a medida que transcurre el día.

La tasa de secreción se mide con el test de Schimer, en el cual se colocan tiras de papel absorbentes estériles estandarizadas por dentro del párpado inferior. Si la tira de papel se humedece menos de 5 mm en 5 minutos indica que la secreción de la glándula lagrimal se encuentra disminuida.

#### Manifestaciones extraglandulares (sistémicas)

**Manifestaciones musculoesqueléticas:** los pacientes se quejan de fatiga, malestar general, algo de fiebre, mialgias y artralgias. Pese a las mialgias las enzimas muscu-

lares son normales o están levemente elevadas. No son frecuentes las miositis graves.

**Compromiso del aparato respiratorio:** se ven afectados el aparato respiratorio, el mediastino y la pleura. A pesar de que esto es frecuente tiene poca o ninguna importancia clínica. Los pacientes presentan desde tos seca secundaria a sequedad de la mucosa traqueobronquial (xerotrachea) hasta disnea por enfermedad intersticial u obstrucción de la vía aérea. En las biopsias transbronquiales se encuentra a menudo infiltración linfocitaria en los bronquiolos y bronquiolitis folicular, lo que sugiere que la patología comienza alrededor de los bronquios.

Cuando hay nódulos pulmonares o linfadenopatías en el hilio pulmonar o en el mediastino hay que sospechar la aparición de un linfoma.

**Compromiso de la audición:** según estudios publicados existe un 21-46% de pacientes con SS que pierden la audición.

**Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares:** la disfagia debida a la sequedad de la faringe y el esófago es común. En las biopsias de la mucosa gástrica se ven gastritis atrófica crónica e infiltrados linfocitarios como los que se ven en las glándulas salivales menores. El aumento de la amilasa sérica se encuentra en un cuarto de los pacientes con SS, pero la pancreatitis aguda o crónica es rara.

El compromiso hepático en pacientes con SS es raro (5%) y subclínico. La biopsia de hígado muestra un estadio I de cirrosis biliar primaria. Las manifestaciones *seca* se observan en el 50-80% de los pacientes con cirrosis biliar primaria.

**Compromiso del tracto urinario:** la enfermedad intersticial es la enfermedad renal más común. La acidosis tubular distal puede ser silenciosa o bien presentarse con cólicos renales recurrentes o debilidad muscular hipocalcémica. La acidosis tubular renal conduce a nefrocalcinosis, cálculos renales y compromiso de la función renal.

**Compromiso vascular:** el fenómeno de Raynaud (isquemia y cianosis de las extremidades, en especial de los dedos de las manos y los de los pies) se encuentra en

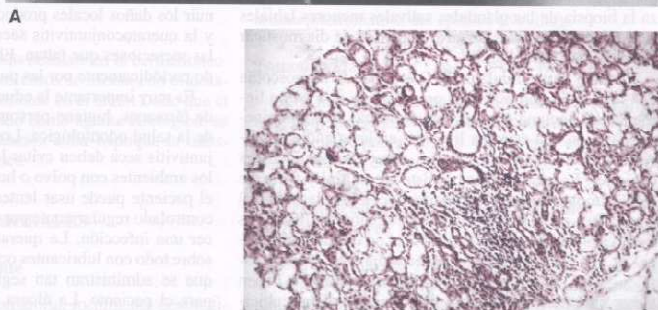
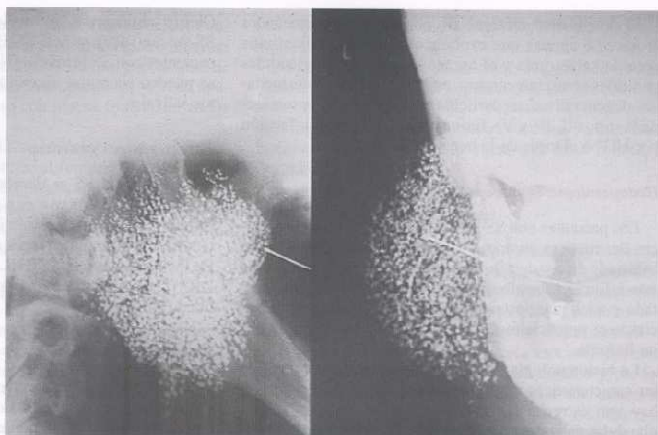
**Fig. 31-14.** fíca en el  
**B.** Síndro  
tración lin  
densa intr

más de  
presenta  
diferenc  
tales y  
un 20-3  
fiestan c  
rito ca  
ceral en

Comp  
rológic  
vas o s  
ocurren  
En esto  
dad, des

Enfer  
enferme  
riesgo r  
pués de  
miento  
espleno  
desarrol  
disposic  
paciente

Fig. 31-14. A. Imagen sialográfica en el síndrome de Sjögren. B. Síndrome de Sjögren. Infiltración linfocítica relativamente densa intralobulillar.



B

más de un tercio de los pacientes con SS. Éstos pueden presentar calcificaciones en los tejidos blandos, pero a diferencia de la esclerodermia, no presentan úlceras digitales y telangiectasias. Las vasculitis cutáneas se ven en un 20-30% de los pacientes con SS primario y se manifiestan como petequias o púrpuras. Además, se han descrito casos de vasculitis sistémica con compromiso visceral en riñón, pulmón y tracto gastrointestinal.

**Compromiso neuropsiquiátrico:** el compromiso neurológico consiste en polineuropatías periféricas sensitivas o sensitivo-motoras o mononeuritis múltiples que ocurren en el 10-20% de las personas con SS primario. En estos pacientes también se observa depresión, ansiedad, desórdenes en la estructura de la personalidad.

**Enfermedades linfoproliferativas:** los pacientes con enfermedades linfoproliferativas corren 44 veces mayor riesgo relativo de desarrollar linfoma hasta 20 años después del diagnóstico de SS. Los pacientes con agrandamiento unilateral o bilateral persistente de parótida, esplenomegalia y linfadenopatías corren alto riesgo en desarrollar un linfoma. Los pacientes con SS tienen predisposición a desarrollar linfoma no Hodgkin. Los pacientes con linfoma padecen significativamente más a

menudo vasculitis cutáneas, neuropatías periféricas, anemia y linfopenia.

### Síndrome de Sjögren secundario

En el SS secundario las manifestaciones *sicca* se asocian con otras enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, cirrosis biliar primaria y otros trastornos reumáticos. El SS secundario con artritis reumatoide difiere en la presentación clínica, la serología y la base inmunogenética del síndrome primario. La queratoconjuntivitis seca es el principal síntoma, mientras que la xerostomía, el agrandamiento de las glándulas salivales mayores, las linfadenopatías, el compromiso renal y el fenómeno de Raynaud no son comunes (Rice).

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Para obtener un diagnóstico se utilizan una combinación de parámetros clínicos, serológicos e histopatológicos. Sin embargo, ninguno de estos criterios se acepta universalmente.



El diagnóstico diferencial debe incluir enfermedades crónicas o agudas que expliquen la queratoconjuntivitis seca, la xerostomía y el agrandamiento de las glándulas parótidas como infecciones, endocrinopatías, enfermedades degenerativas, en particular sarcoidosis, lipoproteinemias (tipos II, IV y V), linfomas, amiloidosis e infección por HIV o el virus de la hepatitis C.

### Histopatología-inmunopatología

Los pacientes con SS presentan lesiones histopatológicas destructivas en uno o más órganos asociados con un infiltrado difuso de células mononucleares. Se piensa que este infiltrado contribuye a la disfunción del órgano afectado y a las manifestaciones clínicas. El infiltrado linfocitario es potencialmente progresivo y a veces termina en un linfoma.

La histopatología de las glándulas salivales es una de las características más compatibles con el SS primario y hay una estrecha correlación entre las lesiones de las glándulas salivales mayores y menores. Por esto se realiza la biopsia de las glándulas salivales menores labiales como un método fácil, seguro y práctico de diagnosticar la patología salival del SS.

Cuando hay agrandamiento parotídeo la microscopia de esa glándula muestra una progresión a una lesión linfocitopitelial benigna con las características islas epimioepiteliales en una estroma linfoido, en las glándulas salivales menores no aparecen las islas epimioepiteliales (Neville). La lesión típica consiste en múltiples focos de células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) adyacentes o en reemplazo de los ácinos (sialoadenitis focal crónica). La sialoadenitis focal no es patognomónica del SS; para realizar un correcto diagnóstico histopatológico en la biopsia de glándulas labiales se deben tomar más de cinco lóbulos glandulares en áreas cubiertas por mucosa normal (para excluir inflamaciones inespecíficas). Se realiza una incisión de 15 mm aproximadamente a los lados de la línea media del labio inferior paralela al bermellón del labio y con disección roma se obtienen las glándulas salivales menores; luego se sutura la mucosa con puntos simples.

Existe una clasificación histológica basada en la intensidad del infiltrado de células mononucleares y la determinación de "focos" en un área de tejido de 4 mm cuadrados. Un "foco" se define como la agregación de 50 o más células mononucleares. Esta clasificación (focus score) es en grados: grado 0: normal, grado 1: infiltración leve, grado 2: infiltración moderada, grado 3: presencia de un foco, grado 4: presencia de más de un foco. Los grados 3 y 4 son específicos de SS (Rice).

### Exámenes de laboratorio

La eritrosedimentación está acelerada, la inmunoglobulinas séricas, en especial la IgG, están elevadas. Se observan una variedad de autoanticuerpos pero ninguno de ellos es específico, aunque determinarlos puede ser una ayuda más para el diagnóstico. El factor reumatoideo está presente en el 75% de los pacientes con SS independientemente de que tengan artritis reumatoidea o no.

Ciertos anticuerpos antinucleares están presentes: anti-SS-A (anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La) en especial en pacientes con SS primario (Neville). En el SS secundario se pueden encontrar autoanticuerpos contra los conductos salivales.

### Características genéticas

La causa del SS se desconoce. Pese a que no es una enfermedad hereditaria *per se* existen evidencias de la influencia genética. Los familiares de los pacientes afectados a menudo tienen otras enfermedades autoinmunes. En los pacientes con SS (HLA-DRw52, HLA-B8, HLA-DR3) se encuentran ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA).

### Tratamiento

Hasta la fecha el tratamiento es empírico, sintomático y ningún ensayo clínico ha sido capaz de cambiar el curso de la enfermedad. El tratamiento tiende a tratar de disminuir los daños locales producto de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca, en principio sustituyendo las secreciones que faltan. El paciente debe ser controlado periódicamente por las posibles complicaciones.

Es muy importante la educación del paciente en el uso de fármacos, higiene personal general y mantenimiento de la salud odontológica. Los pacientes con queratoconjuntivitis seca deben evitar los climas ventosos, secos y los ambientes con polvo o humo. Para proteger la córnea el paciente puede usar lentes de contacto blandos y ser controlado regularmente por el riesgo aumentado a padecer una infección. La queratoconjuntivitis seca se trata sobre todo con lubricantes oculares (lágrimas artificiales) que se administran tan seguido como sean necesarias para el paciente. La úlcera de córnea se trata con una crema de ácido bórico y un parche oftalmológico. Todas las medidas preventivas odontológicas son necesarias: enseñanza de cepillado, control de la ingesta de azúcar y topiaciones con geles fluorados para compensar la ausencia de la función protectora de la saliva.

Los antiinflamatorios no esteroides pueden ser útiles para tratar el dolor parotídeo (excluidos en forma previa una infección o linfoma) así como artralgias o artritis.

Los corticosteroides sistémicos y las drogas citotóxicas se reservan para complicaciones extraglandulares serias.

### QUEILITIS GLANDULAR

Esta es una lesión inflamatoria rara de las glándulas salivales menores. La etiología no se conoce con certeza pero se han sugerido varias como daño actínico, tabaco, sífilis, higiene insuficiente y factores hereditarios.

### Características clínicas

En forma característica aparece en el labio inferior. Los pacientes afectados presentan el labio inferior edematizado y evertido como resultado de la hipertrofia y la

inflama  
ductos  
e infla  
los con  
recer a  
adultos

Histó  
en simp  
y supur  
Las últ  
infecció  
mación

Caract

La q  
específ  
dilatata  
cen ca  
glándu

Tratar

En l  
tomía.  
rollo c  
daño a  
posible  
formac

LESIO

Sialon

Es u  
va que  
conoce  
isquer  
import  
punto  
proces  
tencia  
nes oc  
la vía  
Se sug  
cular  
isqué  
tores

Carac

Co  
más c  
rior d  
unilat  
rales.  
dulas  
vez s  
gual.  
adult

inflamación de las glándulas. Las aberturas de los conductos de las glándulas salivales menores están dilatadas e inflamadas. Al presionar las glándulas puede salir de los conductos una secreción mucopurulenta. Puede aparecer a cualquier edad, pero con mayor frecuencia en los adultos.

Históricamente la queilitis glandular se ha clasificado en simple, supurativa superficial (enfermedad de Baelz) y supurativa profunda (queilitis glandular apostematosa). Las últimas dos representan estadios progresivos con infección bacteriana en los que van aumentando la inflamación, la supuración y la ulceración (Neville).

### Características histológicas

La queilitis glandular no tiene un cuadro histológico específico; éste consiste en una sialoadenitis crónica con dilatación de los conductos. Y en algunos casos aparecen cambios displásicos en el epitelio que cubre las glándulas.

### Tratamiento

En la mayoría de los casos consiste en la bermellonectomía. En el 18-35% de los casos se asocia con el desarrollo de carcinoma epidermoide en el labio. Dado que el daño actínico se ha sugerido como agente etiológico, es posible que la misma radiación solar explique la transformación maligna (Neville).

## LESIONES SEUDOTUMORALES

### Sialometaplasia necrosante

Es una lesión rara, inflamatoria, localmente destructiva que afecta las glándulas salivales. Su etiología se desconoce pero algunos autores piensan que es resultado de isquemia del tejido salival que conduce a infarto local. La importancia de esta lesión reside en que tanto desde el punto de vista clínico como del microscópico imita a un proceso del maligno del microscopio. Los factores potencialmente predisponentes son traumatismos, inyecciones odontológicas, prótesis desadaptadas, infecciones de la vía aérea superior, tumores vecinos y cirugías previas. Se sugiere que estos factores comprometen el aporte vascular de la glándula involucrada y producen una necrosis isquémica. Sin embargo, muchos casos suceden sin factores predisponentes conocidos (Neville).

### Características clínicas

Con mayor frecuencia afecta las glándulas palatinas y más del 75% de los casos se presentan en la parte posterior del paladar. Dos tercios de los casos del paladar son unilaterales, el resto se da en la línea media o son bilaterales. Esta lesión también se ha informado en otras glándulas salivales menores y en la glándula parótida. Rara vez se ven afectadas las glándulas submaxilar y sublingual. La sialometaplasia necrosante es más común en adultos, la edad promedio de aparición es a los 46 años.

Los hombres se ven dos veces más afectados que las mujeres.

Al principio aparece un aumento de volumen no ulcerado, asociado con dolor o parestesia. En las dos o tres semanas que siguen el tejido necrótico se desprende y deja una úlcera que puede medir entre uno y cinco centímetros de diámetro. En este estadio el dolor remite. La destrucción ósea es rara.

### Características histopatológicas

Esta lesión se caracteriza por presentar necrosis acinar asociada con una metaplasia escamosa de los conductos. Pese a que las células de los ácinos mucosos están necrosadas, la arquitectura de los lóbulos glandulares se encuentra preservada. Puede haber extravasación de mucina con la respuesta inflamatoria asociada. La metaplasia escamosa de los conductos es notable y produce un patrón que puede confundirse con un carcinoma mucocépidermoide o epidermoide. Esta confusión se agrava con la frecuente asociación de una hiperplasia pseudoepiteliomatosa del epitelio (Neville).

### Tratamiento

Debe indicarse la biopsia de la lesión para excluir una neoplasia maligna. Una vez que se confirma el diagnóstico no se requiere ningún tratamiento específico. La lesión cicatriza en cinco o seis semanas.

### Hiperplasia adenomatoides de las glándulas salivales menores

Ésta es una lesión rara caracterizada por un aumento de volumen localizado que imita a un tumor. Este pseudotumor aparece con mayor frecuencia en el paladar duro o blando. Esta lesión se presenta como una masa indolora de base sesil que puede ser blanda o firme a la palpación. El color de la mucosa suele ser normal aunque en algunos casos es eritematosa o azulada. Es común en la cuarta a la sexta década de vida.

### Características histopatológicas

El examen microscópico muestra una agrupación de ácinos mucosos aparentemente normales en mayor número que lo normal. Estas glándulas también parecen ser de mayor tamaño (Neville) (fig. 31-15).

### Tratamiento

Por su presentación clínica esta lesión parece ser un tumor, la biopsia excisional confirma el diagnóstico y no requiere otro tratamiento.

### Mucocele

Ésta es una lesión frecuente en la mucosa bucal y se produce por la ruptura del conducto de una glándula salival menor con la extravasación de saliva al tejido blando vecino.



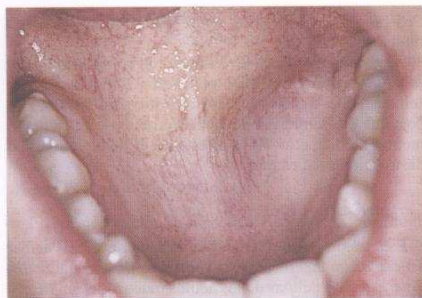


Fig. 31-15. Hiperplasia adenomatoide de las glándulas salivales menores.

La etiología es en mayormente traumática aunque a veces los pacientes no reconocen ningún episodio traumático en la zona. No es un quiste verdadero porque no posee cobertura epitelial en su interior.

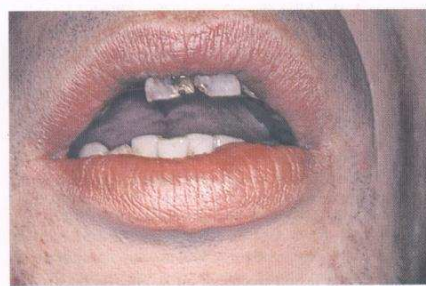
#### Características clínicas

El mucocelo levanta la mucosa bucal y forma una cúpula de 2 mm a 1 cm de tamaño. La saliva debajo de la mucosa le confiere al mucocelo un color azulado translúcido; sin embargo, si es más profundo la mucosa puede ser de color normal (fig. 31-16).

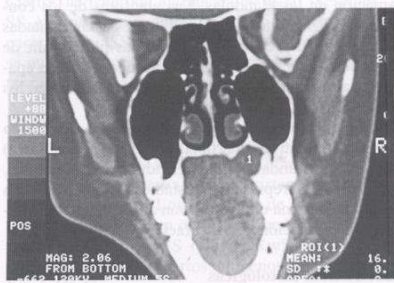
A la palpación puede ser fluctuante o de consistencia firme. Ocurre en personas de cualquier edad y tiene una evolución de semanas o años hasta que el paciente consulta.

A veces se manifiesta en forma intermitente por un fenómeno de ruptura/recidiva.

El sitio más afectado es el labio inferior a los lados de la línea media y rara vez aparece en el labio superior. Esto es importante para el diagnóstico diferencial con tumores de glándulas salivales que cuando aparecen en los labios lo hacen en el superior y rara vez en el inferior.



A



También pueden aparecer en la mucosa yugal, en la cara ventral de la lengua y en el paladar.

#### Tratamiento

Algunos mucocelos tienen poco tiempo de vida porque se rompen y cicatrizan sin que requieran ningún tratamiento. Pero la mayoría tiene una evolución crónica y se requiere su resección quirúrgica local. El mucocelo reseñado debe mandarse al anatomopatólogo para confirmar el diagnóstico (véase cap. 16).

#### Pronóstico

El pronóstico es excelente. Algunos mucocelos recidivan si en la cirugía no se resecó la glándula salival que lo alimentaba.

#### Ránula

El término ránula se usa para los mucocelos que aparecen en el piso de la boca. Generalmente la glándula que abastece a la ránula es la glándula sublingual, pero tam-



B

Fig. 31-16. Mucocelo labial. A. Aspecto labial. B. Macroscopia de la pieza.

bién puede ser salival

#### Características

Se produce la borbollina de los tímpanos incluso la can lateral ayuda a media d. Existe cuando agranda

#### Tratamiento

El tratamiento consiste en sea vola recidiva glándula

#### Quiste

El quiste de glándula por ena mucocelo. Algunos daría a daderos

#### Características

Apar mayores más a como u miento cualquier menud labios. un muu patología. Este adyace color á

#### Tratamiento

Su t pero e la rese

#### Sialoadenoma

Sial descri no ne

bién pueden ser la glándula submaxilar o una glándula salival menor del piso de la boca.

### Características clínicas

Se presenta como un aumento de volumen en el piso de la boca, de color azulado y translúcido de varios centímetros de tamaño que puede llenar el piso de boca e incluso levantar la lengua (fig. 31-17). Las ránulas se ubican lateralmente con respecto a la línea media; esto ayuda a distinguirlas de los quistes dermoides de la línea media del piso de boca.

Existe una variante denominada ránula cervical que es cuando la saliva va más allá del milohioideo y aparece un agrandamiento en el cuello.

### Tratamiento

El tratamiento requiere la marsupialización, que consiste en eliminar el techo de la lesión para que la saliva sea volcada hacia la boca; esta terapia puede ocasionar recidivas. Algunos autores recomiendan que se extirpe la glándula sublingual (Rice).

### Quiste salival

El quiste salival es una cavidad que aparece en el tejido glandular y está tapizada por una cobertura epitelial; por ende, es un quiste verdadero a diferencia de los mucocelos. La etiología de estos quistes se desconoce. Algunos representan una dilatación del conducto secundario a una obstrucción y en otros casos son quistes verdaderos separados del conducto salival.

### Características clínicas

Aparecen en adultos y pueden afectar a las glándulas mayores y menores. En las glándulas mayores aparecen más a menudo en la parótida (fig. 31-18), se presentan como un aumento de volumen asintomático y de crecimiento lento. En la cavidad bucal pueden aparecer en cualquier glándula menor (fig. 31-19), pero más a menudo en la mucosa yugal, en el piso de boca y en los labios. Las características clínicas son iguales a las de un mucocelo (recuérdese que son diferentes en su histopatología).

Estos quistes cuando aparecen en el piso de la boca adyacentes al conducto de Wharton a veces tienen un color ámbar.

### Tratamiento y pronóstico

Su tratamiento es la escisión quirúrgica conservadora, pero en las glándulas salivales mayores puede requerirse la resección parcial o total de la glándula.

### Sialoadenosis

Sialoadenosis es un término no específico usado para describir un agrandamiento parotídeo no inflamatorio y no neoplásico. El agrandamiento es asintomático y se



Fig. 31-17. Ránula.

asocia casi siempre con un problema sistémico de base como trastornos hormonales y metabólicos (en especial diabetes mellitus), alcoholismo, desnutrición (anorexia, bulimia, pelagra, beriberi, cirrosis, etc.). El aumento de tamaño bilateral de las parótidas también es común en los obesos. Este agrandamiento se debe a una hipertrofia grasa. Se deben realizar análisis endocrinos y metabólicos porque la obesidad se asocia con enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia o menopausia.

El agrandamiento de la glándula parótida se asocia íntimamente con cirrosis alcohólica (30-80%) y esta característica puede ayudar al diagnóstico diferencial con cirrosis no alcohólica (Rice).

### Características clínicas

La sialoadenosis o sialosis se presenta como un aumento de tamaño, indoloro y de evolución lenta de la parótida. Por lo general es bilateral pero también puede ser unilateral. Sialográficamente se ve un patrón de "árbol sin hojas" que se piensa que es causado por la compresión de los conductos más finos por la hipertrofia de las células acinares.

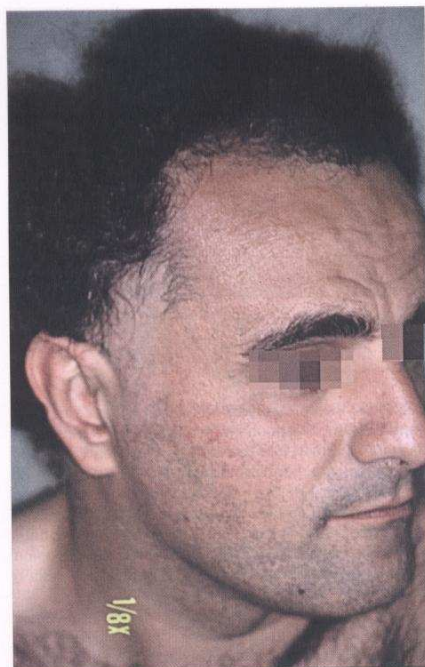
### Características histopatológicas

El examen microscópico muestra una hipertrofia de las células acinares, dos o tres veces más grandes que el tamaño normal. El núcleo se ve desplazado a la porción basal de la célula y el citoplasma se encuentra repleto de gránulos. En los pacientes con diabetes de larga data o alcohólicos se observa atrofia acinar e infiltración grasa. No se observan células inflamatorias.

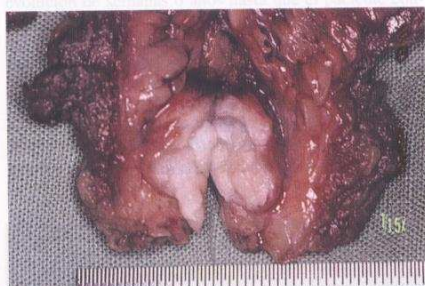
### Tratamiento

No existe tratamiento específico de la sialoadenosis; se deben tratar las patologías de base. En los casos leves no traen problemas y cuando el agrandamiento es tal que afecta desde el punto de vista estético al paciente cabe considerar una parotidectomía superficial.





A



B

Fig. 31-18. Quiste salival de glándula parótida. A. Aspecto facial. B. Macroscopia de la pieza.

## NEOPLASIAS

Se tratarán sólo las neoplasias epiteliales primarias de las glándulas salivales, ya que también pueden aparecer en estas glándulas tumores de origen mesenquimático (hemangiomas, etc.) y tumores metastásicos. Alguno de los tumores de las glándulas salivales (véase clasifica-

ción) no se tratarán porque su rareza los pone fuera del alcance de este capítulo.

Las neoplasias de glándulas salivales aparecen con mayor frecuencia en la parótida (64-80% de los casos). Es lícito afirmar que cerca de dos tercios o tres cuartos de los tumores aparecen en la parótida y dos tercios o tres cuartos de estos tumores son benignos. El adenoma pleomorfo es el tumor más común, representa el 53-77% de todos los tumores de la parótida. Le sigue el tumor de Warthin con un 6-14% de los casos. De los tumores malignos, el carcinoma mucoepidermoide es el más común (Neville).

Un 8-11% de todos los tumores de las glándulas salivales aparecen en la glándula submaxilar, pero la frecuencia de los tumores malignos es el doble que en la parótida (37-45% de los tumores submaxilares). De todas formas el adenoma pleomorfo, en esta glándula, sigue siendo el más frecuente (44-68%). A diferencia de la parótida el tumor de Warthin es poco frecuente (1-2%) y el carcinoma adenoide quístico es la neoplasia maligna más común (12-27% de todos los tumores).

Las neoplasias en la glándula sublingual son raras, 1% de todas las neoplasias de las glándulas salivales; sin embargo, el 70-90% de los tumores sublinguales son malignos.

Los tumores de las glándulas salivales menores representan el 9-23% de todos los tumores, el segundo grupo en el que aparecen con mayor frecuencia las neoplasias salivales.

Como se observa en las glándulas salivales mayores, el adenoma pleomorfo es el tumor más común en las glándulas salivales menores con un 40% de incidencia. El carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide son los tumores malignos más habituales en las glándulas salivales (Neville).

El paladar duro es el lugar más frecuente de aparición de los tumores de las glándulas salivales menores con un 42-54% de incidencia. La mayor frecuencia es en la unión del paladar blando y duro a los lados de la línea media donde hay mayor concentración de glándulas salivales. Le siguen en frecuencia las glándulas de la mucosa yugal.

El segundo lugar más habitual de aparición de los tumores de las glándulas salivales menores son los labios, con preferencia del labio superior (77-89% de todos los tumores del labio). En el paladar y la mucosa bucal el 42-50% de los tumores son malignos, como la prevalencia de los tumores malignos de las glándulas salivales consideradas en general, pero en el labio superior sólo el 14-25% de los tumores son malignos por la alta prevalencia del adenoma canalicular, que tiene una afinidad especial por esta localización.

Aunque poco frecuentes, el 50-86% de los tumores del labio inferior son malignos.

El 91% de los tumores del trigono retromolar son malignos, la mayoría carcinomas mucoepidermoides. Casi todos los tumores de glándulas salivales del piso de boca y lengua son malignos.

## Etiología

Existen dos teorías que explican la patogenia de las neoplasias de las glándulas salivales: la teoría multicelular y la teoría bicelular o teoría de células de reserva.

A

LEV  
RE  
MINC  
156

POS

B

Fig. 31-18. Quiste salival de glándula parótida. A. Aspecto facial. B. Macroscopia de la pieza.

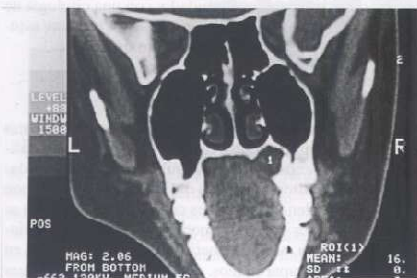
La te  
de célu  
salival)  
cos der  
tumore  
nomas  
de las c  
las mic

La t  
postula  
les y lo  
las cua  
con est  
de célu  
tumor  
nares,  
oncocf  
los cor  
escama  
los cor

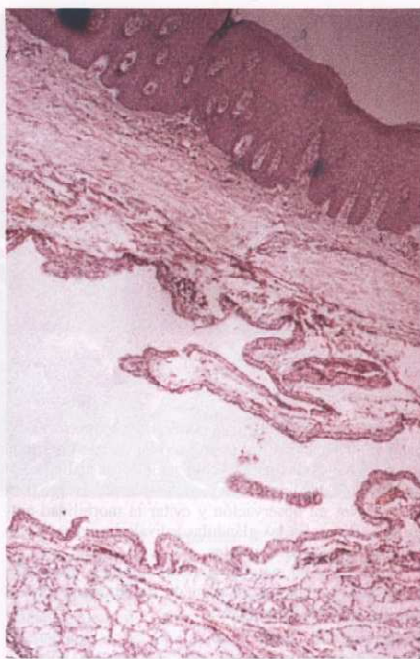
Es p  
radiaci  
salival



A



B



C

**Fig. 31-19.** Quiste de glándula salival menor. **A.** Vista del paladar. **B.** Tomografía computarizada del paladar, corte coronal. **C.** Epitelio de cubier-  
ta hacia arriba y glándulas mucosas hacia abajo. En el medio, una cavidad quística revestida por epitelio monocapa.

La teoría multicelular sugiere que los tumores derivan de células diferenciadas de la "unidad funcional" (unidad salival). De acuerdo con esta teoría los tumores oncocíticos derivan de las células de los conductos estriados, los tumores acinares de las células de los ácinos, los carcinomas de los conductos terminales y los tumores mixtos de las células de los conductos intercalares y de las células mioepiteliales (Rice).

La teoría bicelular o teoría de las células de reserva postula que las células basales de los conductos terminales y los conductos intercalares son las células madre de las cuales surgen las unidades funcionales. De acuerdo con esta teoría los tumores surgen de uno de los grupos de células madre. De esta forma el tumor de Warthin, el tumor mixto, el oncocitoma, el carcinoma de células acinares, el carcinoma adenomateoso quístico y el carcinoma oncocítico se desarrollan a partir de las células madre de los conductos intercalares y los carcinomas de células escamosas y mucoepidermoide de las células madre de los conductos terminales (Rice).

Es posible que se encuentren implicadas bajas dosis de radiación en el desarrollo de neoplasias de las glándulas salivales tanto benignas como malignas. El período de

latencia para la aparición de las neoplasias inducidas por radiación es de 15-20 años. Varios estudios muestran una asociación entre el desarrollo del tumor de Warthin y el hábito de fumar (Neville, Rice). En contraste, no existe una asociación entre el hábito de fumar y el desarrollo de neoplasias malignas en las glándulas salivales.

#### Punción aspirativa con aguja fina (PAAF)

Consiste en la punción de una masa glandular con una aguja intramuscular y el posterior estudio citológico del material obtenido (fig. 31-20). Es un método simple que no da resultados ciertos. En el estudio se pueden producir errores en cuanto a la clasificación histológica de los tumores, si bien varios autores coinciden en que tiene eficacia en diferenciar tumores benignos de malignos (Santamaría). La eficacia de este método es directamente proporcional a la experiencia del citopatólogo. No existe un consenso en cuanto al uso rutinario de la PAAF. Es muy útil para la diferenciación de procesos neoplásicos de no neoplásicos en pacientes con una masa glandular y evita, de esta forma, un tratamiento quirúrgico inapropiado.



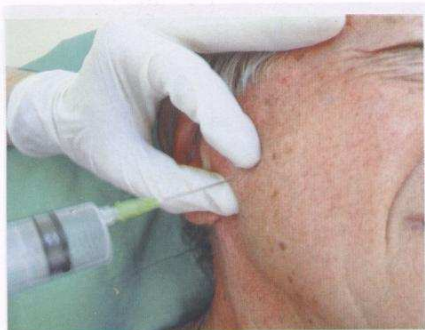


Fig. 31-20. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

Con el uso de agujas finas el riesgo de sembrar células del tumor en los tejidos vecinos sanos es casi despreciable.

La PAAF es útil para excluir neoplasias malignas en pacientes de edad avanzada y que corren alto riesgo para mantenerlos en observación y evitar la morbilidad quirúrgica (Rice). En las glándulas salivales mayores no se realizan biopsias incisionales.

La PAAF es un método auxiliar en el diagnóstico que contribuye a elaborar un plan de tratamiento y no es necesaria en todos los casos.

#### Diagnóstico por imágenes

La tomografía axial computarizada (TAC) (fig. 31-21) y la resonancia nuclear (RN) (fig. 31-22) son los métodos más usados. No permiten en todos los casos diferenciar procesos benignos de malignos pero una RN que muestra un encapsulamiento intenso del tumor con una señal T2 de alta intensidad es altamente indicativa de adenoma pleomorfo. El valor de la TC y la RN con contraste y sin él radica en establecer la extensión topográfica del tumor y determinar la posible afectación de estructuras adya-



Fig. 31-21. Tomografía computarizada en un caso de tumor maligno de glándula parótida. Obsérvese resorción ósea en el cuello del cóndilo.

centes. Estas imágenes permiten la estadificación del tumor al determinar su tamaño y el compromiso de ganglios linfáticos regionales (clasificación TNM).

Estos estudios están indicados cuando hay tumores malignos o recidivantes, grandes neoplasias, sospecha o conocimiento del compromiso del espacio parafaríngeo y sospecha del compromiso de la carótida interna o de estructuras vecinas que indiquen contraindicaciones quirúrgicas.

Además estas imágenes están indicadas en tumores de las glándulas salivales menores que involucran las fosas nasales o los senos paranasales y sirven para evaluar la extensión del tumor y para diferenciarlo de patología inflamatoria postobstructiva. También ayudan a confirmar el diagnóstico de quiste linfopitelial benigno asociado con infección por HIV.

La TAC y la RN no son necesarias en todos los casos; muchos autores piensan que una masa pequeña, móvil, que no tiene signos de malignidad y con una citología de PAAF benigna en la cola de la parótida no requiere estudios con imágenes para su tratamiento quirúrgico.

#### Diagnóstico diferencial

Las adenopatías relacionadas con lesiones cutáneas anexas y agrandamientos difusos de las glándulas salivales o sialoadenosis pueden simular neoplasias glandulares. Lesiones linfopiteliales quísticas en pacientes con HIV se confunden en ocasiones con tumores. También se pueden confundir con los tumores primarios de las glándulas salivales a tumores metastásicos que asientan en los ganglios intraparotídeos. Las sialoadenitis crónicas con litiasis o sin ella también se pueden tomar por tumores. Los torus palatinos se deben distinguir de una neoplasia de una glándula salival menor.

Ciertas estructuras anatómicas normales pero hipertróficas se confunden a veces con procesos neoplásicos como el músculo masetero, la apófisis transversa de la primera vértebra cervical, la apófisis coronoides, el cóndilo mandibular y el ángulo de la mandíbula.

Quistes sebáceos, dermoides, quistes derivados del primer arco branquial, patologías del ángulo, la rama ascendente y cuerpo extraños pueden confundirse con neoplasias parotídeas.

#### Clasificación

Véanse cuadros 31-1 a 31-3.

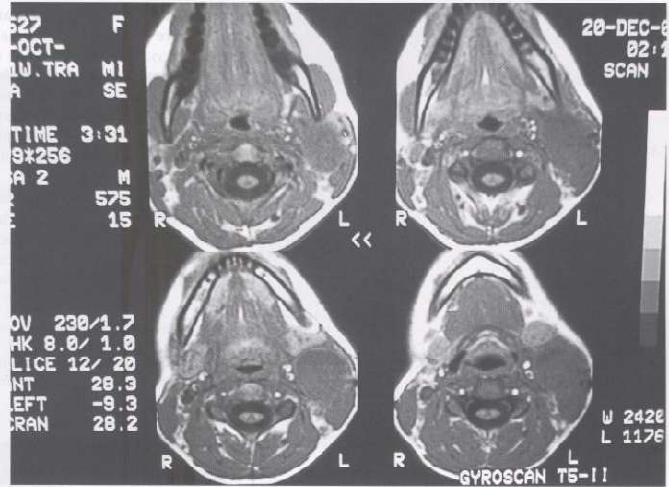
#### Neoplasias benignas

Los pacientes con neoplasias benignas en las glándulas salivales presentan un aumento de volumen asintomático y de crecimiento lento en la glándula afectada.

El dolor relacionado con una neoplasia glandular puede indicar un mayor riesgo de malignidad (carcinoma adenoideo quístico) aunque en ocasiones se debe a una infección sobreagregada.

En el lóbulo superficial de la parótida se presentan como un aumento de volumen y, de acuerdo con el tamaño, pueden levantar el lóbulo de la oreja.

Fig. 31-22. Resonancia magnética de un tumor de glándula parótida.



Las neoplasias que se presentan en el lóbulo profundo de la parótida se diagnostican más tardíamente por la ausencia de síntomas hasta que alcanzan un tamaño considerable, invaden el espacio parafaríngeo y se proyectan en la orofaringe. La disfagia y los cambios en la voz pueden ser los primeros síntomas de un tumor en el espacio parafaríngeo.

En la glándula submaxilar se presentan como un agrandamiento glandular y en las glándulas menores como una masa indolora submucosa.

Se deben realizar una cuidadosa anamnesis y examen clínico general de cabeza y cuello. Se debe observar y documentar la función del nervio facial. Hay que prestar atención a signos de malignización como crecimiento

Cuadro 31-1. Clasificación histogenética de Polack

I. Quistes	
II. Blastomas	
Sector epitelial:	
Adenomas: Oxífilos	Carcinomas: Indiferenciado
Células basales	Epidermoide
Sebáceas	Adenoquistico
Acinoso	Mucoepidermoide
Mucoepidermoide	Adenoma pleomorfo cancerizado
Pleomorfo	
Cistoadenolinfoma	
Sector de la cresta neural	
Melanomas	
Sistema retículo-endotelial	
Benignos: Histiocitoma	Malignos: Reticulosarcomas diferenciado e indiferenciado
Sistema conectivo-vascular	
Benignos: Lipoma	Malignos: Sarcomas
Fibroma	
Osteoma	
Hemangioma	
Linfangioma	
Sistema neurológico	
Benignos: Neurinoma	
Neurofibroma	



### Cuadro 31-2. Clasificación histológica de los tumores de las glándulas salivales de la Organización Mundial de la Salud (1992)

Adenomas
Adenoma pleomorfo
Mioepitelioma (adenoma mioepitelial)
Adenoma de células basales
Tumor de Warthin (cistoadenolinoloma)
Oncocitoma (adenoma oncocítico)
Adenoma canalicular
Adenoma cebáceo
Papiloma ductal
Papiloma ductal invertido
Papiloma intraductal
Sialadenoma papiliforme
Carcinomas
Carcinomas de células acinarias
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenocístico
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (adenocarcinoma del conducto terminal)
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Adenocarcinoma de células basales
Carcinoma sebáceo
Cistoadenocarcinoma papilar
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma oncocítico
Carcinoma de conducto salival
Adenocarcinoma
Mioepitelioma maligno (carcinoma mioepitelial)
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células pequeñas
Carcinomas indiferenciado
Otros carcinomas
Tumores no epiteliales
Linfomas malignos
Tumores secundarios
Tumores no clasificados
Lesiones pseudotumorales
Sialoadenosis
Oncocitosis
Sialometaplasia necrosante (infarto de glándula salival)
Lesión linfopitelial benigna
Quistes
Sialoadenitis crónica esclerosante de la glándula submaxilar (Tumor de Kuttner)
Hiperplasia linfoide quística en pacientes con HIV

rápido, dolor, fijación a los tejidos vecinos, presencia de linfadenopatías cervicales, úlceras cutáneas y compromiso del nervio facial u otros nervios.

#### Adenoma pleomorfo

El adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno es el tumor de las glándulas salivales más frecuente. Representa el 53-77% de los tumores de parótida, el 44-68% de los tumores submaxilares (fig. 31-23) y el 38-43% de los tumores de las glándulas salivales menores (fig. 31-24). Es el segundo tumor más frecuente en los niños detrás del hemangioma. Los adenomas pleomorfos derivan de una mezcla de células ductales y mioepitelia-

les. Histológicamente muestran una diferenciación epitelial sobre una base ("estroma") de tejido pseudo-mesenchimático. Esta "estroma" se cree que es producida por las células mioepiteliales. No es un verdadero tumor "mixto" porque deriva de una sola capa germinativa. Tiene una leve predilección por el sexo femenino.

Cerca del 90% de estos tumores se ubican en el lóbulo superficial de la parótida, el 10% restante en el lóbulo profundo.

Es un tumor de crecimiento lento y prácticamente asintomático, por lo que puede alcanzar grandes dimensiones en pacientes temerosos de enfrentar su problema (fig. 31-25). En la TAC tiene características definidas que permiten una aproximación diagnóstica (fig. 31-26).

#### Características histopatológicas

Es un tumor bien circunscripto, que presenta una cápsula microscópicamente incompleta o con infiltración de

### Cuadro 31-3. Clasificación de la AFIP\* (1995 Ellis)

Neoplasias epiteliales benignas
Tumor mixto (adenoma pleomorfo)
Mioepitelioma
Tumor de Warthin
Adenoma de células basales
Adenoma canalicular
Oncocitoma
Cistoadenoma
Papilomas ductales:
Sialoadenoma papilífero
Papiloma invertido ductal
Papiloma intraductal
Linfoadenomas y adenomas sebáceos
Sialoblastoma
Neoplasias epiteliales malignas
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma de células acinares
Carcinoma adenocístico
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
Tumores mixtos malignos:
Carcinoma ex tumor mixto
Carcinosarcoma
Tumor mixto metastatizante
Carcinoma de células escamosas
Adenocarcinoma de células basales
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Adenocarcinoma de células claras
Cistoadenocarcinoma
Carcinomas indiferenciados:
Carcinoma de células pequeñas indiferenciado
Carcinoma de células grandes indiferenciado
Carcinoma linfopitelial
Carcinoma oncocítico
Carcinoma de conducto salival
Adenocarcinomas

\* Armed Forces Institute of Pathology.



A



B

Fig. 31-23. Adenoma pleomorfo de submaxilar en una mujer de 67 años (A y B).



(Servicio)

La posición del adenoma  
multifocal (Ovalley)

Trascurrido

El tratamiento del adenoma pleomorfo de parótida es la parotidectomía (resección del tumor rodeado del tejido glandular sano) con conservación del nervio facial (Frey). Los tumores del lóbulo profundo se resecan luego de trasección quirúrgica externa con la identificación y preservación del nervio facial. Las tumores de lóbulo superficial se resecan con la parotidectomía parcial o total, dependiendo de la extensión del tumor.

Fig. 31-24. Adenoma pleomorfo de glándula parótida.

A. Aspecto clínico. B. Macroscopia.

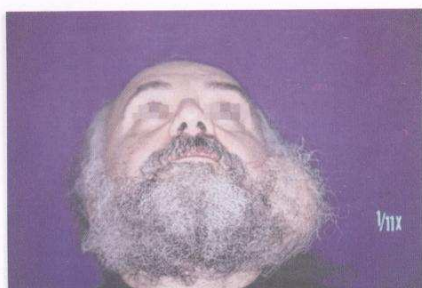


A

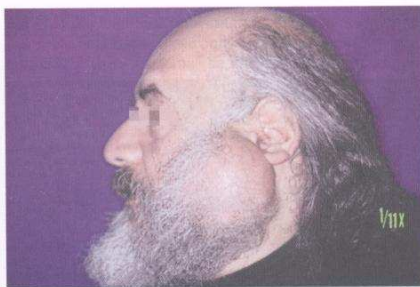


B





A



B

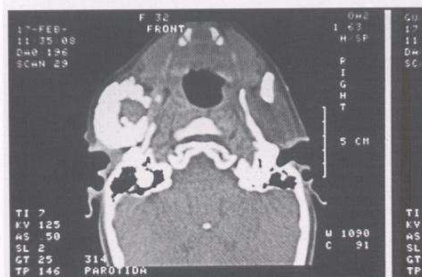
Fig. 31-25. Adenoma pleomorfo de parótida de más de 10 años de evolución. A. Frente. B. Perfil.

las células tumorales. El encapsulamiento incompleto es más común en los tumores de las glándulas salivales menores, es especial en la porción superficial de los tumores del paladar que está en contacto con el epitelio que lo cubre.

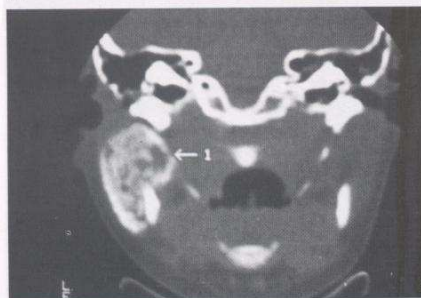
Este tumor está compuesto por una mezcla de epitelio glandular y células mioepiteliales en una base de tejido pseudomesenquimático. La proporción entre los elementos epiteliales y el componente pseudomesenquimático es altamente variable entre distintos tumores (figs. 31-27 y

31-28). Algunos tumores están formados casi por completo por tejido pseudomesenquimático y otros son altamente celulares.

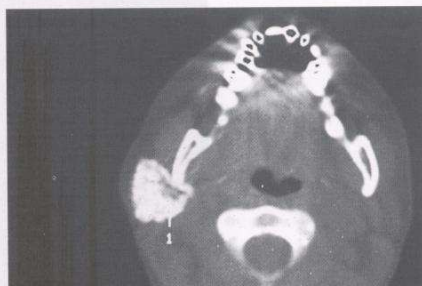
El epitelio en general forma conductos y estructuras quísticas. Pueden observarse células escamosas queratinizantes y células productoras de mucus. Las células mioepiteliales forman un alto porcentaje de las células tumorales y tienen una morfología variable. A veces el tumor está compuesto completamente por células mioepiteliales sin elementos ductales; estos tumores se deno-



A



B



C

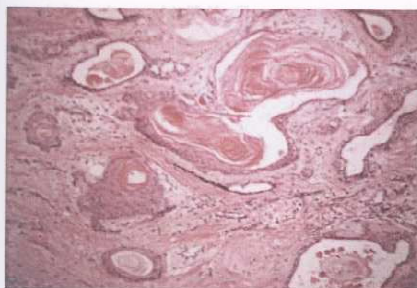
Fig. 31-26. Tomografía axial computarizada de adenoma pleomorfo de parótida. A. Corte coronal en una paciente de 39 años. B y C. Cortes coronal y axial en una mujer de 27 años.

Fig. 31-26. Tomografía axial computarizada de adenoma pleomorfo de parótida. A. Corte coronal en una paciente de 39 años. B y C. Cortes coronal y axial en una mujer de 27 años.

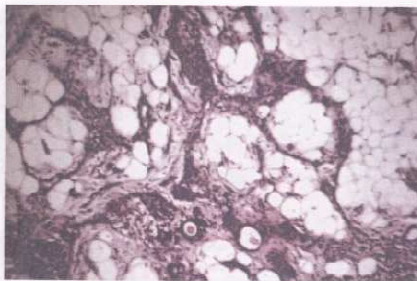
minan  
vacuol  
de pue  
El  
transc  
que tie  
(Nevil  
La r  
multif

Tratan

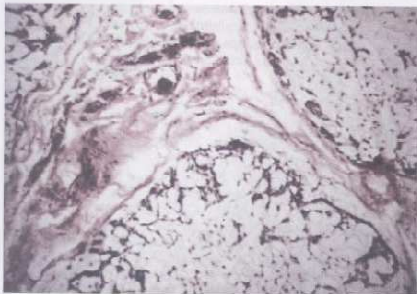
El t  
la par  
do gla  
(Conle  
luego  
identit  
res de  
ción r  
Los  
sublin



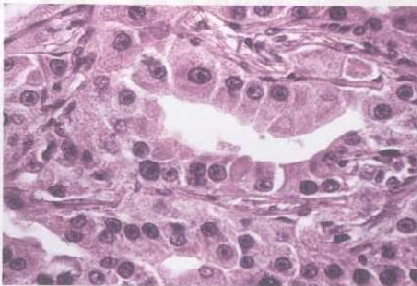
A



C



B



D

Fig. 31-27. Diferentes imágenes de adenomas pleomorfos. A. Estructuras epiteliales con metaplasia escamosa. Se observan luces de conductos ocupados por material débilmente eosinófilo. B. Varios lóbulos tumorales mixoides separados entre sí por estroma fibrovascular. Esta presentación es característica de la recidiva de un adenoma pleomorfo. C. Áreas de estroma adiposo. D. Sectores glandulares con metaplasia oncótica. Estas células de gran talla presentan citoplasma granular y núcleos voluminosos. La granulación citoplasmática se vincula al elevado contenido de mitocondrias, hecho que se pone en evidencia por microscopia electrónica.

minan en general mioepiteliomas. Una degeneración vacuolar de las células de zonas con acumulación mucoi- de puede producir una apariencia condroide (Neville).

El encapsulamiento incompleto y el crecimiento transcapsular del tumor explican la alta tasa de recidiva que tiene este tumor cuando es enucleado (fig. 31-29) (Neville).

La recidiva del adenoma pleomorfo generalmente es multifocal (Conley).

#### Tratamiento

El tratamiento del adenoma pleomorfo de parótida es la parotidectomía (resección del tumor rodeado del tejido glandular sano) con conservación del nervio facial (Conley). Los tumores del lóbulo profundo se resecan luego de realizar una parotidectomía superficial con la identificación y preservación del nervio facial. Los tumores del espacio parafaríngeo se pueden extirpar por disección roma luego de realizar un abordaje transcervical.

Los adenomas pleomorfos de la glándula submaxilar y sublingual se resecan en bloque con toda la glándula

involucrada. Los adenomas pleomorfos de las glándulas salivales menores se resecan con un adecuado margen de tejido sano que los rodee; en los del paladar duro la resección tiene que llegar hasta el periostio y también incluir la mucosa que los recubre.

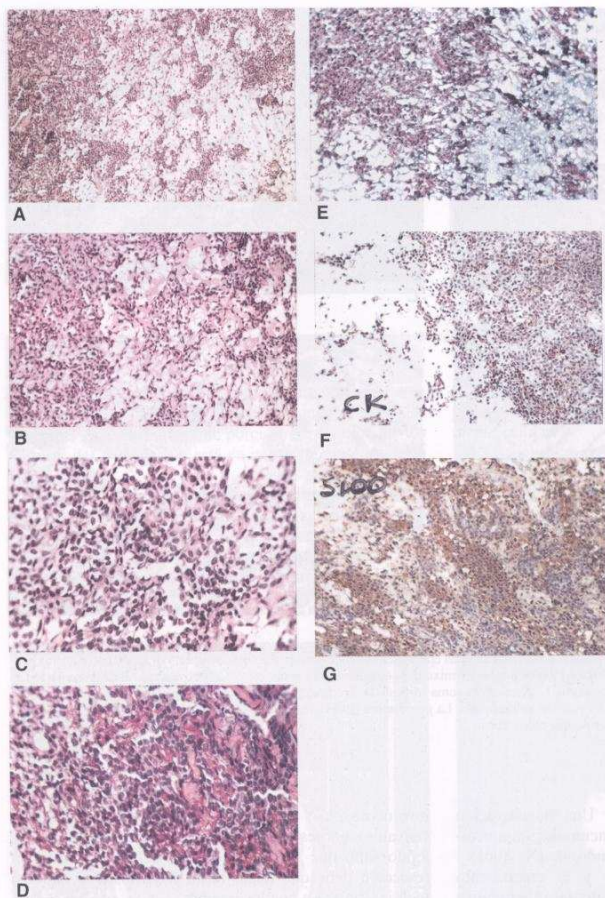
La enucleación de este tumor tiene que evitarse por su alta tasa de recidiva con este tratamiento.

#### Pronóstico

Con una adecuada cirugía el pronóstico es excelente. La recidiva del adenoma pleomorfo puede aparecer hasta 10-15 años después del primer intento de escisión y como se dijo con anterioridad es multifocal o multicéntrico debido a la siembra de células tumorales durante la primera operación. En la reoperación, por la anatomía alterada, el riesgo de producir un daño permanente del nervio facial es más alto y por ello es tan importante el manejo inicial del adenoma pleomorfo.

El adenoma pleomorfo recurrente tiene un riesgo de malignización de un 7%. Por esto el tratamiento de una recidiva tumoral en estos casos se tiene que dirigir a con-





**Fig. 31-28.** Adenoma pleomorfo de parótida. **A.** HE,  $\times 40$ : tumor parotídeo con un sector celular sólido a la derecha y un sector más laxo, mixoide a la izquierda. **B.** HE,  $\times 200$ : desde el sector tumoral sólido se van desprendiendo células que se incorporan a las áreas mixoides, hecho morfológico característico del adenoma pleomorfo. En focos también se destacan áreas de hialinización que corresponden a producción de material tipo membrana basal por las células mioepiteliales. **C.** HE,  $\times 400$ : en sectores sólidos del tumor se aprecian diferentes patrones morfológicos celulares: se destacan células poligonales de citoplasma claro y alguna célula con núcleo excéntrico de tipo plasmocitoides. **D.** PAS,  $\times 400$ : algunas células muestran citoplasma PAS positivo. También se comprueba positividad en depósitos intersticiales de material de tipo membrana basal. **E.** ABPAS,  $\times 200$ : áreas mixoides que se tiñen electivamente con el alcian blue (mucoproteínas ácidas). Las células mioepiteliales en cambio muestran citoplasma PAS positivo. **F.** Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 200$ : positividad citoplasmática franca en un elevado número de células tumorales. Las que están inmersas en la matriz mixoide también presentan positividad. **G.** Proteína S-100,  $\times 200$ : positividad citoplasmática y nuclear en gran número de células tumorales, que indica que se trata mayoritariamente de células mioepiteliales.

trolar localmente al tumor, preservar el nervio facial y prevenir una posible malignización.

La tasa de recidiva en los adenomas pleomorfos de las glándulas salivales menores es baja.

Varias entidades malignas se han asociado con el adenoma pleomorfo. El carcinoma que deriva de un adenoma pleomorfo benigno (fig. 31-30) es la entidad maligna asociada más a menudo con estos tumores con una incidencia de 4% de todos los tumores malignos de las glándulas salivales. El riesgo de malignización de un adenoma pleomorfo en los primeros cinco años desde el diagnóstico es de un 1,5% y este riesgo se eleva a un 10% si no se trata por más de 15 años.

El tumor mixto maligno es un carcinosarcoma primario y no se asocia con un adenoma pleomorfo previo. Tiene las

características de ambos, de un carcinoma y de un sarcoma. Es un tumor maligno poco frecuente y muy agresivo.

El adenoma pleomorfo benigno metastático consiste en un adenoma pleomorfo que asienta en una glándula salival y presenta una metástasis a distancia. Esta metástasis no muestra signos histológicos de malignidad pero puede ser agresiva localmente por su crecimiento expansivo. Esto parece más frecuente cuando hay recidivas múltiples locales del tumor salival primario, pero de todas formas es muy poco habitual.

#### Tumor de Warthin o cistoadenolinfoma

El tumor de Warthin o cistoadenoma papilar linfomatoso es la segunda neoplasia benigna más frecuente en la

**Fig. 31-**  
a la exti  
reada p  
del lób.

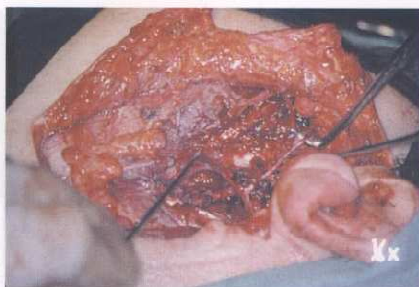
glánd  
parotí  
La  
sugier  
do gla  
y otra  
epitel  
secun



A



B



C



D

**Fig. 31-29.** Recidiva de un adenoma pleomorfo después de 3 años de una extirpación parcial (tumorrectomía). **A.** Paciente de 29 años. Se procedió a la extirpación total de la parótida remanente. **B.** Se observa el nervio facial después de la extirpación del lóbulo superficial; la glándula fue coloreada por instilación de azul de metileno por el conducto de Stensen para visualizar mejor el V par. **C.** El nervio facial después de la extirpación del lóbulo profundo. **D.** Centelleografía en la que se observa la ausencia total de tejido glandular de este paciente luego de la parotidectomía total.

glándula parótida con un 6-10% de todos los tumores parotídeos.

La patogenia de estos tumores es incierta; una teoría sugiere que surgen por la aparición heterotópica de tejido glandular dentro de un ganglio linfático intraparotídeo y otra teoría indica que se produce una proliferación del epitelio ductal glandular asociado con el desarrollo secundario de tejido linfóide.

Aparecen casi exclusivamente en la glándula parótida y pocas veces en la glándula submaxilar (en este caso el anatomopatólogo lo tiene que diferenciar de un cistoadenoma papilar o de un quiste salival ductal con metaplasia oncócica ductal).

Este tumor aparece entre la cuarta y la séptima década de vida, generalmente en hombres. Existe una asociación de este tumor con el hábito de fumar y la incidencia de



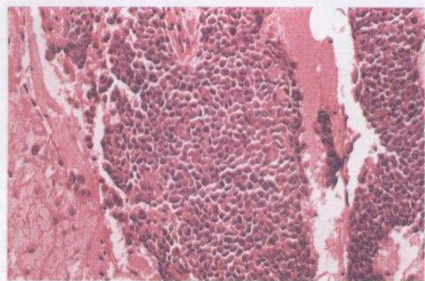


Fig. 31-30. Histopatología de un adenoma pleomorfo con transformación carcinomatosa.

este tumor en mujeres está aumentando, probablemente por el aumento de ese hábito en el sexo femenino en las últimas décadas (Neville).

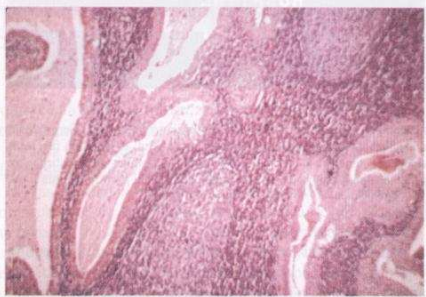
Cerca del 10-15% de los tumores de Warthin se presentan en forma bilateral aunque la mayoría de las veces los tumores no aparecen en forma simultánea.

Por lo general este tumor aparece en la cola de la parótida, tiene una naturaleza quística y se presenta en forma multicéntrica en el 10% de los pacientes.

Las cavidades quísticas presentan un líquido turbio, achocolatado y mucinoso que se observa al realizar una PAAF o al cortar el tumor.

#### Características histopatológicas

Este tumor está compuesto por una mezcla de epitelio ductal sobre una estroma linfóide. El epitelio tiene una naturaleza oncocítica y forma filas uniformes de células que rodean espacios quísticos (fig. 31-31). Las células tienen un citoplasma abundante, eosinófilo y finamente



A

granular dispuestas en dos capas. La capa luminal consiste en células cilíndricas altas con un núcleo picnótico desplazado hacia el espacio quístico. Debajo de ésta se encuentra una capa de células cuboides o poligonales con núcleos vesiculares desplazados hacia la estroma linfóide. El epitelio presenta proyecciones hacia la luz de los espacios quísticos. El epitelio es soportado por una estroma linfóide que a menudo muestra centros germinativos.

#### Tratamiento

El tratamiento de este tumor es quirúrgico. A diferencia del adenoma pleomorfo la transformación maligna de este tumor es extremadamente rara. Pese a varios informes que muestran una baja tasa de recidiva y complicaciones con su enucleación se debe realizar una parotidectomía del lóbulo superficial con conservación del nervio facial.

Se ha comunicado un 6-12% de recurrencia, pero es difícil determinar si es una verdadera recidiva o si se trata de un sitio secundario por la naturaleza multicéntrica del tumor de Warthin.

#### Oncocitoma (adenoma oncocítico)

El oncocitoma representa el 1% de todas las neoplasias de las glándulas salivales. Se encuentra casi exclusivamente en la glándula parótida (80% de los casos), en pacientes que cursan la sexta década de vida.

#### Características histopatológicas

Es un tumor bien circunscrito compuesto por planchas de células poliédricas (oncocitos) con un abundante citoplasma granular eosinófilo. Estas células tienen un núcleo central que puede variar de pequeño e hiper cromático a grande y vesicular. La estroma es escasa y generalmente está formada por septos fibrovasculares. Se puede observar un leve infiltrado inflamatorio crónico



98.3977

B

Fig. 31-31. Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso). A. Proliferación que combina cavidades y paredes revestidas por doble hilera de epitelio con caracteres oncocíticos y estroma linfóide con centros germinativos hiperplásicos. B. Vista macroscópica de un tumor de Warthin de parótida, con su característico patrón quístico, con quistes situados en la periferia ocupados centralmente por material coagulado, transparente. El resto de la superficie tumoral es sólida, amarillenta.

A

Fig. 31-31. ma eosi. tructura irregular. cillo, cu empaqu

(Nevil presen

Tratan

En l lóbulo superfi Para lo tiene + ubicad reseca

El p pero la las fos sivos l

Este se car glándu co más clínica

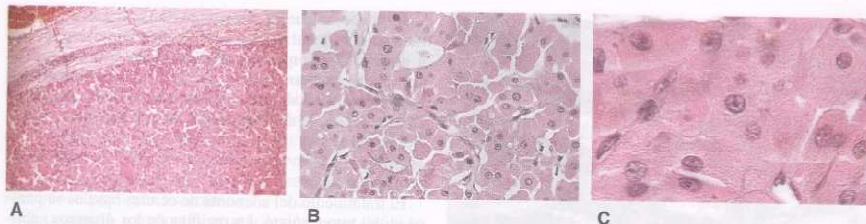
Esta go no tico.

Adeno

Este grupo topato Algun oncoci canalic identif células llamar

Adeno

Es u te en l histol



**Fig. 31-32.** Oncocitoma de parótida. **A.** HE,  $\times 100$ : Tumor sólido, encapsulado, de patrón trabecular, con células poligonales grandes, de citoplasma eosinófilo. **B.** HE,  $\times 400$ : las células tumorales son de tipo oncocíticas, con citoplasma amplio, eosinófilo, con granulaciones que en la ultraestructura corresponde a riqueza en mitocondrias. **C.** HE,  $\times 1.000$ : una aproximación de las células oncocíticas, grandes, de núcleos discretamente irregulares, nucleolados, con citoplasma amplio, granular. Se trata de un oncocitoma de parótida. El diagnóstico histológico es relativamente sencillo, cuando se puede reconocer a la célula oncocítica que es muy característica. Se destaca el citoplasma eosinófilo brillante, granular debido al empaquetamiento de mitocondrias.

(Neville). El citoplasma granular se debe a la abundante presencia de mitocondrias (fig. 31-32A y B).

#### Tratamiento

En la parótida se encuentra predominantemente en su lóbulo superficial por lo que requiere una parotidectomía superficial con conservación del nervio facial (Conley). Para los tumores ubicados en la glándula submaxilar se tiene que realizar una submaxilectomía. Los tumores ubicados en las glándulas salivales menores se tienen que resecar con un pequeño margen de tejido sano.

El pronóstico es bueno y con una baja tasa de recidiva pero los tumores ubicados en las glándulas salivales de las fosas nasales o los senos paranasales pueden ser agresivos localmente.

Este tumor debe diferenciarse de una oncocitos, que se caracteriza por la proliferación de oncocitos en las glándulas salivales y se considera un proceso metaplástico más que neoplásico. Puede imitar una neoplasia tanto clínica como microscópica.

Esta es una condición benigna que luego de su hallazgo no requiere otro tratamiento y tiene un buen pronóstico.

#### Adenomas monomorfos

Este término se usó al principio para describir un grupo de tumores benignos que mostraban un patrón histopatológico más uniforme que el adenoma pleomorfo. Algunas clasificaciones incluían el tumor de Warthin, el oncocitoma, el adenoma de células basales y el adenoma canaliculillar. Otros autores han usado este término para identificar sólo al adenoma canaliculillar o al adenoma de células basales. Este término tiene que evitarse y debe llamarse a los distintos tumores por su nombre.

#### Adenoma canaliculillar

Es un tumor poco frecuente que asienta principalmente en las glándulas salivales menores y tiene un patrón histológico uniforme.

Tiene una marcada predilección por el labio superior (75%) representa (junto con el adenoma pleomorfo) el primer o segundo tumor más frecuente en el labio superior. Casi siempre aparece en ancianos que rondan la séptima década de vida. Es el doble de frecuente en las mujeres que en los varones. La mucosa que lo recubre puede ser normal o azulada, lo que lo hace confundir con un mucocele. Algunas veces se ha notado su aparición en forma multicéntrica.

#### Características histopatológicas

Tiene un patrón microscópico monomorfo que consiste en cordones de células epiteliales cuboides o cilíndricas. En algunas áreas se relacionan dos hileras de células que forman un cordón con dos filas celulares. Estas células encierran estructuras ductales que forman "canales". Pueden aparecer espacios quísticos y el epitelio envía proyecciones papilares hacia esa luz. El epitelio está sostenido por una estroma de tejido conectivo laxo muy vascularizado. El tumor se encuentra rodeado por una delgada cápsula fibrosa aunque se observan en el tejido glandular vecino focos tumorales adicionales (Neville) (fig. 31-33).

#### Tratamiento

Se debe realizar la resección quirúrgica local. La recidiva es rara y cuando aparece se puede atribuir a su naturaleza multifocal.

#### Adenoma de células basales

Su nombre deriva del aspecto basaloide de las células tumorales. Es un tumor poco común que representa el 1% de todas las neoplasias de las glándulas salivales. Pese a ser un adenoma monomorfo estudios ultraestructurales y de inmunohistoquímica revelaron que los adenomas de células basales no están siempre formados por un solo tipo celular sino por una combinación de células ductales y células mioepiteliales. Tiene similitudes histopatológicas con el adenoma canaliculillar. En el pasado



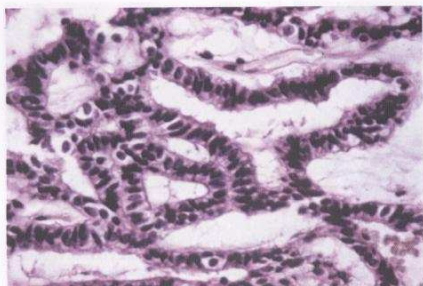


Fig. 31-33. Adenoma canalicular. Pueden observarse finas trabéculas de 1-2 hileras de células cilíndricas, con núcleos perpendiculares a la basal. Se observan estructuras tubuliformes con luces verdaderas y otras seudoluces ocupadas por estroma laxa vascularizada.

estos dos términos se usaban como sinónimos pero sus diferencias histopatológicas y clínicas determinan que se consideren como entidades separadas.

A diferencia del adenoma canalicular el adenoma de células basales es un tumor que afecta la glándula parótida en el 75% de los casos. Sin embargo, las glándulas salivales menores son el segundo lugar más afectado por este tumor, específicamente el labio superior y la mucosa yugal. Pueden aparecer a cualquier edad pero es más común en adultos y ancianos con un pico de prevalencia en la séptima década de vida. Es más frecuente en las mujeres con una proporción 2:1 con los hombres. La mayoría de los tumores son de menos de tres centímetros de diámetro. Los tumores parotídeos se ubican en general en el lóbulo superficial.

Un subtipo, el adenoma membranoso de células basales, merece una mención aparte. Esta variedad del tumor parece ser hereditaria y se acompaña de tumores de los anexos de la piel como cilindromas dérmicos y tricopiletiomas. Pueden desarrollarse en las parótidas tumores bilaterales múltiples.

#### Características histopatológicas

Por lo general es encapsulado o bien circunscrito. La variante más frecuente es la sólida, que consiste en múltiples islas y cuerdas de células epiteliales que son sostenidas por una pequeña cantidad de estroma fibroso. Las células periféricas a las islas se ubican en empalizada y son de forma cuboidea o columnar. Estas células periféricas a menudo son hiper cromáticas; las células centrales de las islas tienen un núcleo pálido teñido. También las células centrales forman remolinos o perlas córneas.

El subtipo trabecular muestra cordones epiteliales finos. El subtipo tubular se caracteriza por la presencia de estructuras pequeñas redondeadas con forma de conductos. A menudo se observa una combinación de los distintos patrones dentro del mismo tumor.

El adenoma membranoso de células basales muestra muchas islas lobulares grandes moldeadas unas con otras a manera de rompecabezas. Estas islas están rodeadas por una gruesa lámina de material hialino que representa la membrana basal duplicada. Su apariencia microscópica es similar a la del cilindroma dérmico (fig. 31-34).

#### Tratamiento

El tratamiento del adenoma de células basales se parece al del tumor mixto. La recidiva de los distintos subtipos es poco frecuente; sin embargo, la variedad membranosa tiene una tasa de recidiva del 25-37%. La transformación maligna de un adenoma de células basales es rara. El adenocarcinoma de células basales aparece en forma primaria sin que el adenoma lo preceda.

#### Papilomas ductales

Varios tumores de las glándulas salivales tienen microscópicamente un patrón papilomatoso, siendo el más común el tumor de Warthin. El sialoadenoma papili-

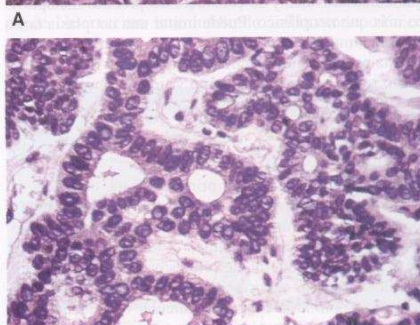
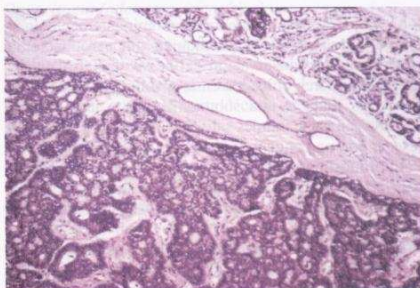


Fig. 31-34. Adenoma de células basales. A. Se observa una cápsula fibrosa que lo separa de la glándula residual. Configura islotes con trabéculas de células epiteliales con claro empalmeamiento basófilo periférico y estructuras tubuliformes intraepiteliales. Presenta estroma fibroblástico vascularizado. B. El mismo caso a mayor aumento muestra estructuras tubuliformes rodeadas por epitelio cubocilíndrico con núcleo perpendiculares a la basal y estroma laxa, vascularizada.

fero, e  
tal son  
vales c  
El s  
glándu  
aunqu  
adulto  
de las  
to exo  
pareci

El  
que a  
Se pre  
vales  
como

El p  
y se ha  
tos. Sa  
vestib  
lo sub

#### Carac

El s  
ciones  
estrati  
de ep  
extien  
espaci  
una in  
forma  
siemp  
tos. C  
nico c

El p  
da, un  
revest  
colum  
hacia

El  
prolif  
múlti  
cavid  
la mu  
una p  
raleza  
nes lu  
dricas  
ladas.

#### Trata

El  
consi  
Su re

#### Neop

El  
Amer  
de la

s muestra  
con otras  
rodeadas  
presenta  
microscópi-  
1-34).

s se pare-  
cios subti-  
membra-  
transfor-  
asales es  
arece en

s tienen  
iendo el  
a papili-



cápsula  
con tra-  
llo peri-  
estroma  
o mues-  
tro con  
a color

fero, el papiloma intraductal y el papiloma invertido ductal son tres tumores poco frecuentes de las glándulas salivales que tienen características papilomatosas.

El sialoadenoma papilífero afecta por lo general a las glándulas salivales menores, en especial a las del paladar aunque también puede verse en la parótida. Afecta a adultos mayores. En los hombres la frecuencia duplica la de las mujeres. El tumor se presenta como un crecimiento exofítico de superficie verrugosa que es clínicamente parecido al papiloma escamoso.

El papiloma intraductal es una lesión poco definida que a veces se confunde con otras lesiones glandulares. Se presenta con mayor frecuencia en las glándulas salivales menores de adultos, en especial en el labio superior como un nódulo submucoso.

El papiloma invertido ductal es el más raro de los tres y se ha visto sólo en glándulas salivales menores de adultos. Su localización más habitual es el labio inferior y el vestibulo bucal inferior donde puede observarse un nódulo submucoso asintomático.

#### Características histopatológicas

El sialoadenoma papilífero muestra múltiples proyecciones exofíticas cubiertas por un epitelio escamoso estratificado. Este epitelio es continuo con proliferación de epitelio ductal papilomatoso subyacente que se extiende hacia el tejido conectivo. Se forman muchos espacios ductales rodeados por dos hileras de células, una interna formada por células cilíndricas y otra basal formada por células cuboides. Estas células ductales siempre tienen una apariencia similar a la de los oncocitos. Siempre se encuentra un infiltrado inflamatorio crónico característico.

El papiloma intraductal presenta una estructura dilatada, unicística que se ubica debajo de la mucosa y está revestida por una o dos hileras de células cuboides o columnares que presentan proyecciones ramificadas hacia el interior de la cavidad.

El papiloma invertido ductal está compuesto por una proliferación de células epiteliales pseudoescamosas con múltiples proyecciones papilares bulbosas que llenan la cavidad ductal. Su epitelio se puede continuar con el de la mucosa comunicándose con la superficie a través de una pequeña abertura. Pese a que el tumor tiene una naturaleza escamosa la cobertura epitelial de las proyecciones lumbales está formada por células cuboides o cilíndricas con algunas células productoras de mucus intercaladas.

#### Tratamiento

El tratamiento de estas tres formas de papiloma ductal consiste en la resección quirúrgica local conservadora. Su recurrencia es rara.

#### Neoplasias malignas

El cuadro 31-4 presenta la clasificación de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) de 1997 de las neoplasias malignas de las glándulas salivales.

#### Cuadro 31-4. Clasificación de la American Joint Commission on Cancer de las neoplasias malignas de las glándulas salivales

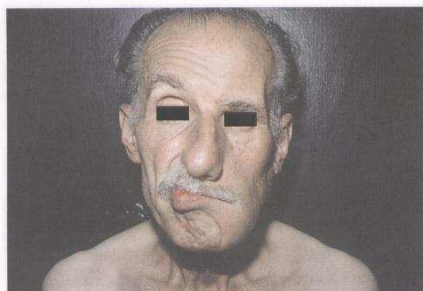
T: es el tumor primario
TX: el tumor no puede evaluarse
T0: no existe evidencia del tumor primario
T1: tumor de menos de 2 cm sin extensión extrapariquimatosas
T2: tumor entre 2 y 4 cm sin extensión extrapariquimatosas
T3: extensión extrapariquimatosas sin compromiso del nervio facial o de un tamaño entre 4 a 6 cm
T4: el tumor invade la base de cráneo, el nervio facial o excede los 6 cm
N: es el estado ganglionar
NX: los ganglios no pueden evaluarse
N0: no hay metástasis
N1: metástasis en un ganglio homolateral menor de 3 cm
N2: metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales de hasta 6 cm
N3: ganglios de más de 6 cm
M: son las metástasis a distancia
MX: no puede evaluarse
M0: no hay metástasis a distancia
M1: hay metástasis a distancia
Estadio I: T1, T2, N0 y M0
Estadio II: T3, N0 y M0
Estadio III: T1, N1, T2, N1 y M0
Estadio IV: T4, N0, T3, N1, T4, N1 y cualquier T con N2, N3 o M1

La etiología de los tumores malignos se desconoce, no obstante se reconoce a la radiación como un factor de riesgo. La exposición a polvo de silicio muestra un incremento del riesgo de cáncer de las glándulas salivales. El riesgo se reduce en un 70% en los pacientes que consumen hígado y vegetales amarillos (Rice).

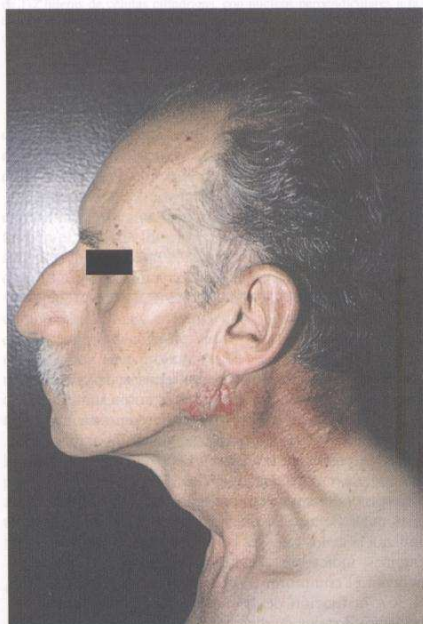
En general los tumores malignos de las glándulas salivales, cualquiera sea su ubicación, tienen una presentación similar a la de los tumores benignos. El desarrollo de otros síntomas indica un estadio avanzado. Estos síntomas incluyen el compromiso del nervio facial (figs. 31-35 y 31-36), la fijación de la masa a los tejidos vecinos y metástasis locales o a distancia. La presencia o ausencia de dolor no distingue un tumor benigno de uno maligno. El 5% de los tumores benignos y 6% de los tumores malignos de las glándulas salivales presentan dolor asociado. Sin embargo, la presencia de dolor en un tumor maligno empeora de manera considerable su pronóstico. Los pacientes con tumores malignos con dolor tienen una supervivencia de 33% a los 5 años, mientras que para aquellos sin dolor es de 66%. Los pacientes con parálisis facial también tienen un pronóstico sombrío y ocurre en un 12-14% de los carcinomas de parótida.

La mayoría de los tumores malignos aparecen en la quinta o sexta década de vida, el 2% aparece en niños de menos de 10 años y el 16% en personas menores de 30 años.





A



B

Fig. 31-35. Tumor maligno de glándula parótida. A y B. Con ulceración de la piel y compromiso del V par.

Independientemente del tipo histológico específico los tumores malignos de las glándulas salivales mayores tienen un mejor pronóstico los que se ubican en el paladar, un peor pronóstico los que se localizan en la glándula parótida y aún peor los ubicados en la glándula submaxilar.

Para su diagnóstico se tienen que tener en cuenta las consideraciones mencionadas con anterioridad. La PAAF diferenciará estas neoplasias de las benignas.

### Carcinoma mucoepidermoide

El carcinoma mucoepidermoide es el tumor maligno más frecuente en la glándula parótida (el 15% de los tumores parotídeos son carcinomas mucoepidermoides) y el segundo más habitual en la glándula submaxilar y las glándulas salivales menores (fig. 31-37). El paladar es el segundo lugar más común donde aparece este tumor. Si bien en algún momento se consideró una variante benigna y otra maligna de este tumor, actualmente se cree que todos son carcinomas. Basado en las proporciones entre células mucosas y epidermoides se clasifican en bajo, intermedio y alto grado de malignidad. El 75% de los carcinomas epidermoides son de bajo grado.

### Características histopatológicas

Como se mencionó con anterioridad el carcinoma mucoepidermoide está compuesto por una mezcla de células mucosas y células epidermoides o escamosas. La célula mucosa varía en su forma pero contiene abundante citoplasma que tiñe positivamente para mucina. Las células epidermoides tienen forma poligonal, puentes intercelulares y queratinización en pocos casos. Además está presente un tercer tipo de célula: la célula intermedia. Esta célula tiene una apariencia basaloide y se cree que es la célula madre tanto de las células mucosas como de las epidermoides. Algunos tumores muestran una cantidad variable de células claras. También puede haber infiltrado linfóide y puede ser tal que se confunde con un tumor metastásico en un ganglio linfático.

Los carcinomas mucoepidermoides pueden categorizarse en uno de los tres grados histológicos de acuerdo con:

1. La cantidad de quistes que pueden formar
2. El grado de las atipias celulares
3. El número relativo de células mucosas, epidermoides e intermedias (Neville)

El carcinoma mucoepidermoide de bajo grado presenta, al corte, espacios quísticos, atipia celular mínima y una alta proporción de células mucosas (figs. 31-38 y 31-39). Estos tumores de bajo grado hay que diferenciarlos de los adenomas pleomorfos. Aparecen en la sexta década de vida y presentan una evolución de meses o años. Esta entidad muestra una leve predominio por las mujeres y un 8% se presenta con parálisis facial. La supervivencia a cinco años es de más del 90% y luego de su tratamiento quirúrgico no está indicada la radioterapia.

El carcinoma mucoepidermoide de alto grado consiste en islas de células epidermoides e intermedias sólidas que muestran mucho pleomorfismo y actividad mitótica. Las células mucosas son infrecuentes y este tumor es difícil de distinguir de un carcinoma epidermoide.

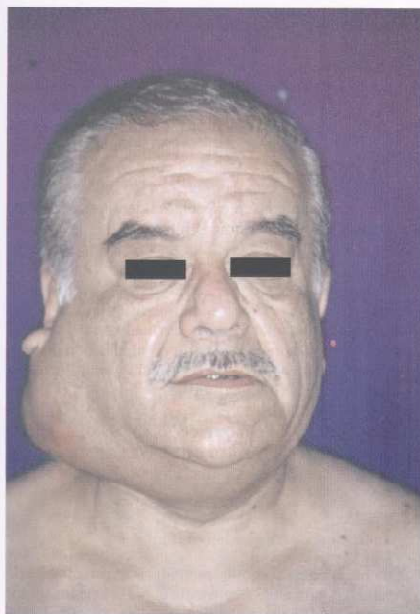
Tiene un tiempo de evolución más corto que el anterior, el 25% se acompaña de parálisis facial y el 50% con metástasis cervicales. Por lo general está indicada la radioterapia posoperatoria. La supervivencia a los cinco años es del 80% pero este porcentaje varía de acuerdo con el estadio; los estadios más avanzados tienen peor pronóstico.

A

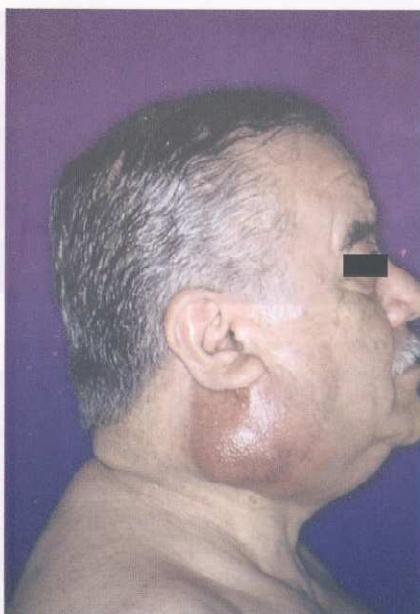
El c  
presen  
tos con  
que en  
cionad  
intern  
estar p

A

Fig. 31  
fica en



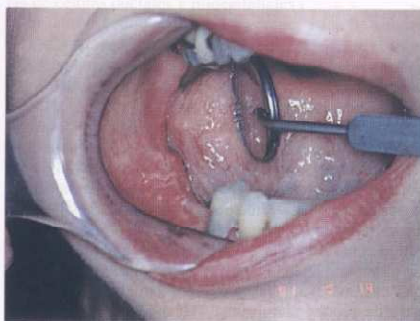
A



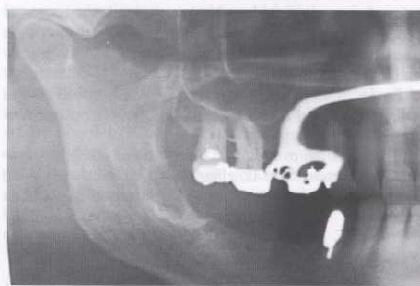
B

Fig. 31-36. Tumor maligno de glándula parótida. A y B. Con ulceración de la piel y compromiso del V par.

El carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio presenta características de uno y otro de los tumores vistos con anterioridad. La formación de quistes es menor que en el de bajo grado. Los tres tipos de células mencionadas antes se encuentran presentes pero las células intermedias predominan y la atipia celular puede o no estar presente.



A



B

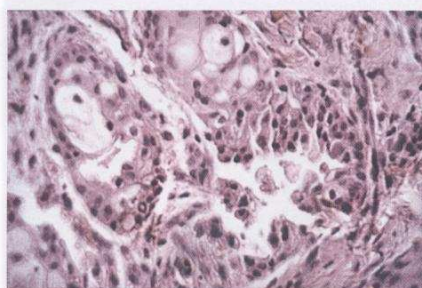
Fig. 31-37. Tumor mucoepidermoide de glándula salival menor de la zona del trígono retromolar. A. Aspecto clínico. B. Imagen ortopantomográfica en la que se observa invasión ósea.

#### Tratamiento

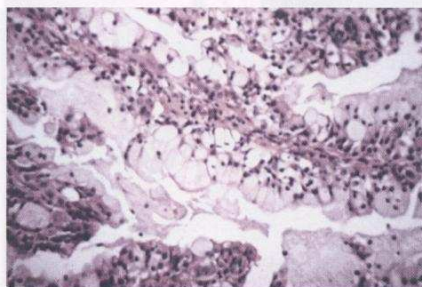
El tratamiento del tumor depende de su ubicación, de su grado histopatológico y su estadio clínico.

Un carcinoma mucoepidermoide parotídeo en un estadio temprano puede tratarse con una parotidectomía del lóbulo superficial con conservación del nervio facial. En





A



B

Fig. 31-38. Tumor mucoepidermoide. A. Imagen que asocia áreas sólidas pavimento-símiles y células de citoplasma claro de tipo mucosas. Se disponen alrededor de una cavidad rodeada por estroma fibroblástica. B. El mismo caso con una estructura papiliforme revestida principalmente por células mucosas de citoplasma claro. Nótese la discreta anisocariosis y el bajo índice mitótico. Corresponde a un tumor mucoepidermoide de bajo grado de malignidad.

estadios avanzados se requiere una parotidectomía total con sacrificio del nervio facial.

Los tumores submaxilares se tratan con submaxilectomía y los tumores de las glándulas salivales menores se tratan respetando un margen de seguridad en la cirugía que debe ser más amplio en los de bajo grado modesto y en los de alto grado.

En los tumores más agresivos deben considerarse la disección radical de cuello y la radioterapia posoperatoria.

El pronóstico es mejor en niños que en adultos mayores. Los tumores de la glándula submaxilar tienen un peor pronóstico que los que se localizan en la glándula parótida.

#### **Carcinoma mucoepidermoide intraóseo**

En raras ocasiones las neoplasias de las glándulas salivales aparecen en forma central en los maxilares. La neoplasia salival más común en los maxilares es el carcino-

ma mucoepidermoide intraóseo, aunque también pueden aparecer otros.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la patogénesis de estos tumores. Una de ellas sugiere el atrapamiento de tejido glandular en los maxilares, pero esta aparición ectópica de tejido salival no se observa en las demás biopsias de los maxilares. La fuente más probable de estos tumores intraóseos es el epitelio odontogénico. Las células mucosas son comunes en los epitelios de los quistes odontogénicos, en especial el dentígero. Muchos carcinomas mucoepidermoides intraóseos se desarrollan en asociación con piezas dentarias retenidas y quistes odontogénicos.

Son tres veces más comunes en la mandíbula (ángulo y rama) que en el maxilar superior. El signo más frecuente es el soplamiento de la cortical ósea. Desde el punto de vista radiográfico se observa una lesión osteolítica radiolúcida que puede ser unilobulada o multilobulada y con bordes bien definidos (Neville).

El tratamiento consiste en la cirugía radical; la disección del cuello y la radioterapia posoperatoria pueden incluirse dentro del plan de tratamiento. Con tratamiento conservador la recidiva es la regla y esto empeora el pronóstico.

#### **Carcinoma adenoide quístico (cilindroma)**

Ésta es la segunda neoplasia maligna más frecuente de las glándulas salivales. Representa el 5-10% de los tumores de las glándulas salivales mayores (fig. 31-40) el 35% de todos los tumores malignos de las glándulas salivales menores (fig. 31-41) y el 40-60% de los tumores de la glándula sublingual. Tiene una distribución parecida entre uno y otro sexo y la edad promedio de aparición es a los 45 años. Como los demás tumores se presenta como una masa asintomática pero en un 20% se acompaña con parestesia, en un 30% de estos tumores en la parótida se acompaña con paresia o parálisis del nervio facial. El dolor es un síntoma importante en este tumor que puede aparecer temprano en su evolución. El paciente refiere un dolor leve que aumenta su intensidad en forma gradual.

#### **Características histopatológicas**

El carcinoma adenoide quístico (figs. 31-42 y 31-43) está compuesto por una mezcla de células ductales y mioepiteliales que se disponen en tres patrones distinguibles: cribiforme, tubular y sólido.

El patrón cribiforme es el mejor reconocido y está formado por islas de células epiteliales basaloideas que contienen múltiples espacios quísticos cilíndricos, lo que lo asemeja al queso Gruyere. Estos espacios contienen un material mucoide levemente basófilo, un material hialino eosinófilo o una combinación de ambos. A veces el material hialino rodea a las islas cribosas con algunos tractos de tumor intercalados en esa estroma. Las células neoplásicas son pequeñas, cuboideas con un núcleo muy basófilo y poco citoplasma. Tienen una apariencia uniforme.

En el patrón tubular las células son similares y forman pequeños conductos o tubos en una estroma hialina. Los

Fig. 31-42. Alternancia de necrosis con osteite mucinosa positiva histológicamente.

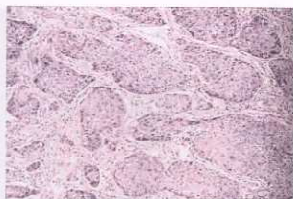
conducir a la muerte.

El patrón de neoplasia espacialmente y mitoticamente.

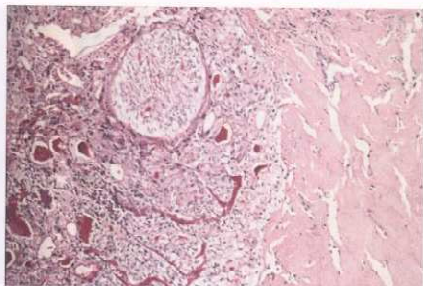
Una producción del dolor es patológica en las glándulas adenoideas.

#### **Tratamiento**

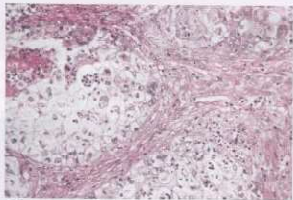
Este tipo de elección de los



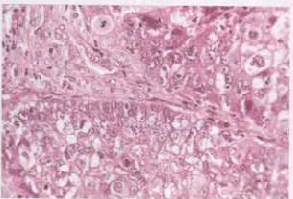
A



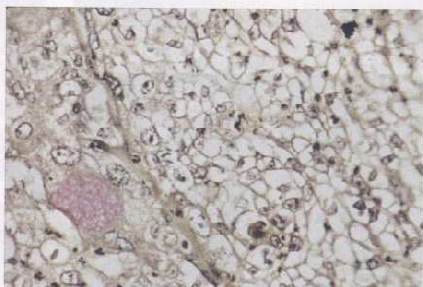
B



C



D



E

**Fig. 31-39.** Carcinoma mucoepidermoide de alto grado. **A.** HE  $\times 100$ : islotes tumorales sólido-trabeculares, de patrón pavimentoso-símil. **B.** HE  $\times 200$ : alterna con áreas de células claras, con límites celulares y citoplasma vacío. En este caso se observa además permeación leucocitaria vinculada a áreas de necrosis tumoral. Obsérvese además el grado de anisocariosis e hiperchromatismo nuclear. **C.** HE  $\times 400$ : Se observan frecuentes mitosis, en un campo con ostensible anaplasia nuclear. **D.** PAS,  $\times 100$ : PAS positividad en material secretorio que ocupa las luces glandulares. **E.** Mucicarmín,  $\times 400$ : islote mucicarmín positivo citoplasmático en una célula de citoplasma claro. Prestese atención a que en gran número de otras células claras no hay positividad para esta técnica, lo cual indica que no todas las células en este tumor poco diferenciado son capaces de producir mucinas reconocibles histológicamente. El cambio claro puede también vincularse a cambios degenerativo-hidrópicos de las células.

conductos se encuentran recubiertos por una o más hileras de células ductales y mioepiteliales.

El patrón sólido consiste en grandes islas de células neoplásicas con poca tendencia a formar conductos o espacios quísticos. A diferencia de los patrones cribiforme y tubular presenta pleomorfismo celular, actividad mitótica y focos de necrosis dentro de las islas.

Una característica de este tumor es la propensión a producir invasión perineural, lo cual se corresponde con el dolor que siente el paciente. La invasión perineural no es patognomónica ya que otras neoplasias malignas de las glándulas salivales también la producen, en especial el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.

#### Tratamiento

Este tumor tiene una tendencia a recidivar localmente y a producir metástasis a distancia. El tratamiento de elección es la cirugía. Dado que las metástasis regionales de los ganglios linfáticos son poco comunes, la disección

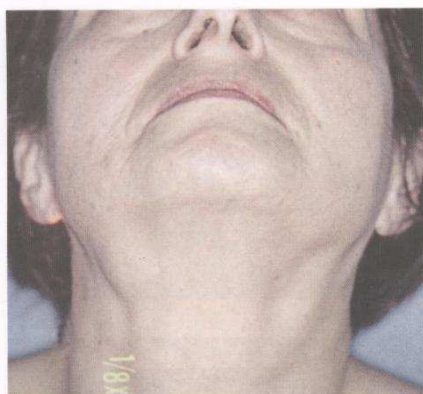
del cuello generalmente no está indicada. Las recidivas y las metástasis a distancia son tardías y por ello la supervivencia a los cinco años no es indicativa de curación. A los cinco años la supervivencia es del 70% y a los veinte años este porcentaje baja a 20%.

Los patrones cribiforme y tubular tienen mejor pronóstico que el sólido. Con respecto a la localización, los tumores ubicados en el seno maxilar y en la glándula submaxilar tienen el peor pronóstico. Muchos estudios muestran que la invasión perineural tiene poco efecto en el pronóstico. Los tumores del seno maxilar y los del paladar pueden invadir la base del cráneo. Las metástasis a distancia son más frecuentes en pulmón, hígado y hueso. La muerte se produce por la recidiva local y las metástasis a distancia.

#### Tumor mixto maligno

Bajo este nombre se incluyen tres neoplasias distintas que se han descrito junto con el adenoma pleomorfo.





A



B

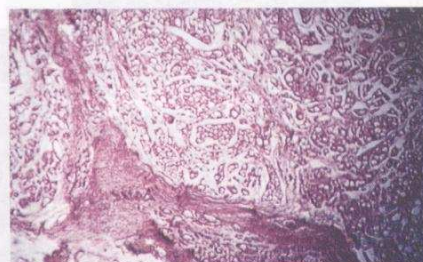


A

Fig. 31-41. Carcinoma adenoideo quístico (cilindroma) de glándula palatina en un hombre de 31 años. A. Tomografía axial computarizada. B. Pieza quirúrgica. Se realizó una maxilectomía superior.

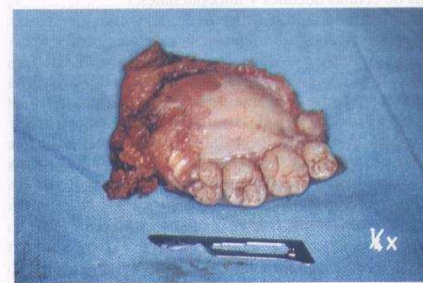


C



D

Fig. 31-40. Carcinoma adenoideo quístico (cilindroma) de glándula submaxilar. A. Aspecto clínico. B. Tomografía axial computarizada. C. Macroscopia. D. Aspecto histológico.



B

## Carcino

Hasta

En la a

maligno

bajo gra

parótida

Represe

El 3% s

caracter

Es un

puede s

cacione

foide. E

genera

Las me

tan con

Su tr

este tun

La su

años de

## Carcino

Éste

que asie



A



B

Fig. 31-42. Carcinoma adenoideo quístico (cilindroma) de glándula palatina. A. Aspecto clínico. B. Pieza quirúrgica.

### Carcinoma de células acinares

Hasta 1953 este tumor se consideraba como adenoma. En la actualidad todos los autores coinciden en que es maligno y que tiene una variante de alto grado y una de bajo grado. El lugar más frecuente donde aparece es la parótida, siguiendo en frecuencia la cavidad bucal. Representa el 2-5% de todos los neoplasmas parotídeos. El 3% son bilaterales, el segundo más frecuente con esta característica después del tumor de Warthin.

Es un tumor no encapsulado pero bien circunscripto, puede ser sólido o presentar espacios quísticos y calcificaciones. Un 30% presenta un notable componente linfóide. Existen siete patrones microscópicos. Su recidiva generalmente aparece luego de un período de 14 años. Las metástasis son hematógenas y no linfáticas y asientan con mayor frecuencia en pulmón y hueso.

Su tratamiento consiste en su amplia resección; con este tumor la radioterapia no parece ser efectiva.

La supervivencia a los 5 años es de 47-90% y a los 25 años de 50% (fig. 31-44).

### Carcinoma de conducto salival

Este es un tumor agresivo, de alto grado de malignidad que asienta en general en las glándulas salivales mayores.

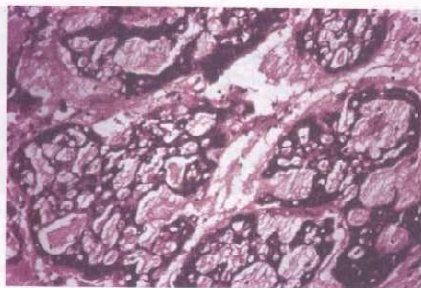
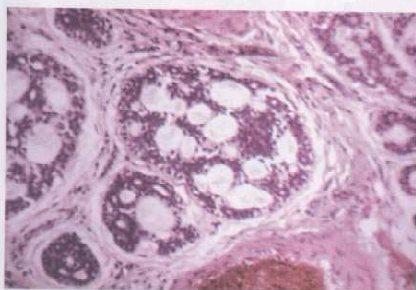


Fig. 31-42. Histopatología de un carcinoma adenoideo quístico.

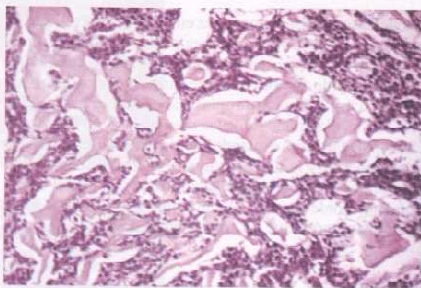
Se cree que se origina de las células de reserva de los conductos terminales. Tiene un mal pronóstico; el 77% de los pacientes mueren antes de los tres años después del diagnóstico (fig. 31-45).

### Carcinoma epitelial-miopoietial

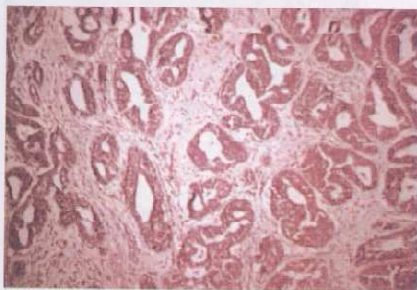
Forma el 1% de las neoplasias de las glándulas salivales. Histológicamente está formado por una población



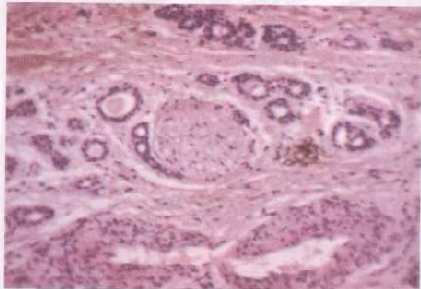
A



C



B



D

Fig. 31-43. Carcinoma adenoideo quístico. A. Patrón cribiforme característico. B. El mismo tumor con predominio focal del patrón tubular. C. Patrón cilindromatoso con elementos tumorales que rodean estructuras eosinófilas acelulares denominadas cilindros. D. Invasión perineural característica de este tumor.



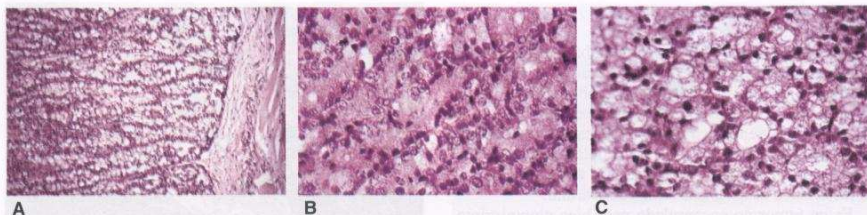


Fig. 31-44. Carcinoma de células acinares. A. Se describen estructuras acinotubulares revestidas con células cúbicas de citoplasma claro o débilmente eosinófilo. Carece de tubos excretores. B. A mayor aumento se aprecian núcleos regulares sin atipias, con citoplasma finamente granular. C. Núcleos pequeños algo hipercrómicos. Citoplasma claro finamente granular.

mixta de células epiteliales y mioepiteliales. Presenta similitudes histológicas con el carcinoma adenoide quístico y tiene los mismos patrones: cribriforme, tubular y sólido. Afecta por lo general la parótida, con un pico de incidencia en la quinta-sexta década de vida y una predilección por el sexo femenino. Tiene una alta incidencia de recidiva local (50%) y un 25% de metástasis a distancia (fig. 31-46).

#### Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado

Fue descrito por primera vez en 1983. Hasta ese año se lo diagnosticaba como adenoma pleomorfo, adenocarcinoma inespecífico o carcinoma adenoide quístico. Una vez reconocido se notó que este tumor tenía características clínico-patológicas propias. Es un tumor casi exclusivo de las glándulas salivales menores. El 60% aparece en el paladar duro o blando, le siguen en frecuencia el labio superior y la mucosa yugal. Produce invasión perineural, por lo que el diagnóstico diferencial con el carcinoma adenoide quístico es muy importante debido a los distintos pronósticos. Su crecimiento es lento.

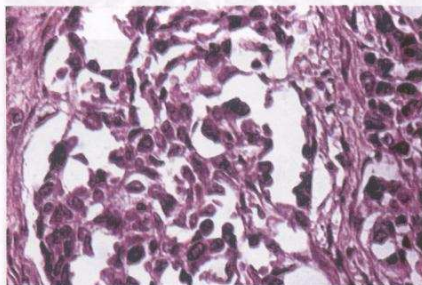
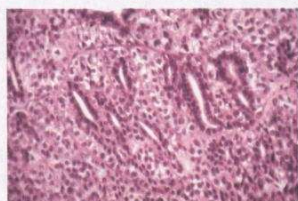
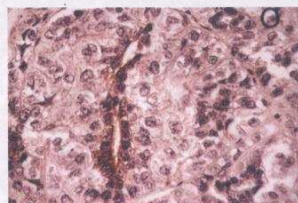


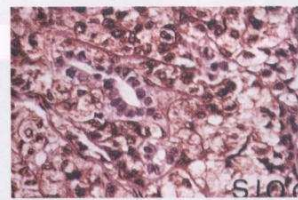
Fig. 31-45. Carcinoma de conducto salival. Se aprecia la disposición papiliforme intraductal y marcada anisocariosis. El componente invasor es sólido-trabecular y estaba asociado con desmoplasia densa, peritumoral. En otros sectores el tumor evidenciaba estructuras neoplásicas intraductales con centros necróticos que remediaban al comédocarcinoma mamario.



A



B



C

Fig. 31-46. Carcinoma epitelial-mioepitelial. A. Histológicamente el tumor está compuesto por dos poblaciones celulares, una epitelial de células cúbicas que configuran ductos y tienen citoplasma más oscuro. Por afuera se dispone la segunda población de células claras, epitelioles, delimitadas en la periferia por finas bandas eosinófilas de membrana basal engrosada. B. La inmunomarcación con citoqueratina distingue claramente las dos poblaciones celulares, con franca positividad en las células epiteliales de los ductos y positividad mucho más débil en las células claras. C. En cambio con la proteína S-100 se tiñen francamente las células claras y deja sin teñir a las células epiteliales de los conductos.

El tra  
veces in  
ganglio  
recidiva  
cirugía

#### Carcinoma

El ca  
salivale  
diagnos



A



B



C

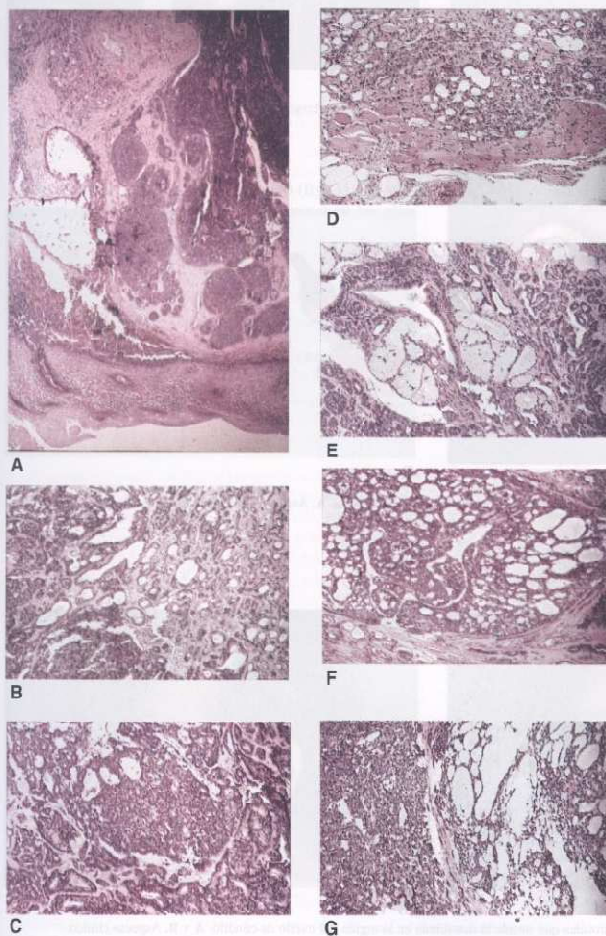
El tratamiento consiste en la resección amplia, que a veces incluye el hueso subyacente. Las metástasis a los ganglios regionales y a distancia son poco frecuentes. La recidiva local puede tratarse en forma exitosa con una cirugía de rescate (fig. 31-47).

### Carcinoma de células escamosas

El carcinoma epidermoide primario de las glándulas salivales es poco frecuente y por varias razones no puede diagnosticarse en otra glándula salival que no sea la sub-

maxilar. Para realizar el diagnóstico se debe excluir el carcinoma mucopidermoide de alto grado, el carcinoma epidermoide metastásico a la glándula submaxilar o a los ganglios linfáticos submaxilares, la invasión de la glándula desde estructuras vecinas y la metaplasia escamosa de la glándula. Por esto la verdadera incidencia es del 1% o menor de todos los tumores parotídeos. El tumor se presenta como una masa firme, adherida a los tejidos vecinos.

El tratamiento es la cirugía y la radioterapia posoperatoria. La supervivencia a los 5 años es del 45%.



**Fig. 31-47.** Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado. **A.** HE  $\times 40$ : debajo de una cubierta pavimentosa, separada de ella crece una proliferación epitelial, de patrón lobulado, en áreas sólidas, con patrones organoides variados. **B.** HE  $\times 100$ : a izquierda se aprecia un patrón tubular y a derecha un patrón trabeculotubular. **C.** HE  $\times 100$ : áreas sólidas alternan con otras que dejan islotes de estroma entre las células. Citológicamente existe bajo grado de anaplasia nuclear y muy escasas y aisladas mitosis. **D.** HE  $\times 100$ : borde de crecimiento del tumor, con invasión directa del músculo estriado de la región. **E.** HE  $\times 200$ : el tumor rodea ácinos mucosos propios de región, infiltrándolos. **F.** HE  $\times 100$ : el tumor también posee patrón cribriforme. **G.** HE  $\times 100$ : en áreas desarrolla patrón microquístico y papilar.

(Continúa)



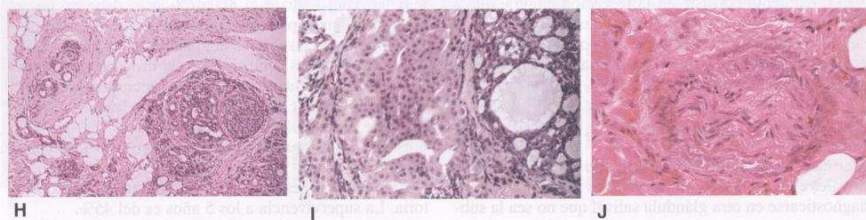


Fig. 31-47. (Cont.) H. HE  $\times 100$ : el tumor invade tejido adiposo adyacente, lo que confirma el carácter invasor de este tumor. I. HE  $\times 200$ : asocia focalmente áreas oncóticas. J. HE  $\times 400$ : invasión perineural franca en este tumor.



A

B

Fig. 31-48. Rabdomiosarcoma de masetero que invade la glándula parótida. A. Aspecto clínico. B. Pieza quirúrgica.



A

B

Fig. 31-49. Linfoma de región parotídea que invade la mandíbula en la región del cuello de cóndilo. A y B. Aspecto clínico.

(Continúa)



Fig. 31-49. (Cont.) C. Tomografía axial computarizada. D. Pieza quirúrgica de la resección del cóndilo.



D

Los tumores malignos del conjuntivo (fig. 31-48) y los linfomas (fig. 31-49) también pueden verse en las glándulas salivales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Conley J. Salivary Glands and the Facial Nerve. Thieme Verlag, 1975.
- Ellis GL, Auclair PL. Tumours of the Salivary Glands. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1995.

Escovich L., Novelli J. Glándulas Salivales. UNR Editora, 2002.  
Figú M., Garino R. Anatomía odontológica funcional y aplicada. El Ateneo, 1994.

Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995.

Rice DH, Eisele DW. Salivary Gland Diseases. The Otolaryngologic Clinics of North America. Saunders, 1999.

Santamaría J, Irazu L, Santamaría G y col. Eficacia de los procedimientos diagnósticos en la patología médico-quirúrgica de las glándulas salivales. *Medicina Oral*. 5:198-207. 2000.

Ten Cate, Histología Oral, Desarrollo, Estructura y Función. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana, 1986.



## La saliva y su importancia en el diagnóstico

Omar Tumilacsi

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años con el advenimiento de técnicas y aparatología más sofisticada, se han incrementado muchísimo las investigaciones sobre la función de las glándulas salivales (fisiología) y por ende la cantidad y la velocidad de salida (sialometría) y los componentes que ella excreta (sialoquímica). Ello determina que hoy sea posible detectar sustancias que antes eran impensables y que por otro lado quepa atribuir a funciones anómalas y por tanto tener valor predictivo.

Cuanto más se sabe sobre las glándulas salivales, más se piensa en llevar a la saliva hacia los primeros lugares en el diagnóstico, el pronóstico y/o el seguimiento de tratamientos, no sólo de las patologías propias de las glándulas o bucales sino también de las patologías sistémicas.

El autor cree que en todas las especialidades clínicas, con excepción de la Odontología y la Otorrinolaringología, los equipos apropiados para la recolección de saliva se desconocen o no están al alcance de la mano. Generalmente la dificultad de la recolección consiste en la escasez de conocimientos en el tema y por ende se recurre al esputo que muchas veces es el método más controvertido.

Cabe recordar que "si uno no conoce un test, no lo usa" y "si uno no usa un test, éste no es útil".

La saliva puede obtenerse en forma atraumática, en cantidades suficientes y cuantas veces se desee; además las investigaciones realizadas con ella demostraron que es muy confiable, e indispensable, una adecuada estandarización.

Las medidas de proteínas, hormonas y drogas que en ella aparecen en ocasiones son muy interesantes. Hasta la fecha es usada un poco por los odontólogos y sobre todo para casos de hipersialia o hiposialia, xerostomía, tumores de glándulas salivales o procesos inflamatorios locales.

Hay especialidades médicas en las cuales es posible descubrir valores muy útiles desde el punto de vista clínico (inmunoglobulinas, factor reumatoideo,  $\beta_2$  microglobulina, hormonas y drogas como la digoxina, la teofila,

lina, el metotrexato, etc.). También se usa para detectar antígenos (citomegalovirus, herpes simple) o anticuerpos (HIV, hepatitis, *Helicobacter pylori*, etc.).

Al remontarnos en la historia hallamos que el más interesante ejemplo de diagnóstico por saliva es el antiguo test detector de mentiras. Al acusado se le daba un puñado de arroz seco para masticar y si el miedo del presunto culpable inhibía la actividad secretoria tanto como para no poder formar el bolo y tragarlo, su sequedad bucal lo condenaba.

En tiempos más modernos en los que un error judicial basado en los caprichos de la actividad secreto-motora es inadmisibles, el diagnóstico salival encontró su uso más amplio en los hipódromos, donde el test de saliva es el determinante de una carrera de caballos cuyo resultado pudo haber sido arreglado previamente.

Es interesante que ambos usos de la saliva, el antiguo y el moderno, llegaron con diferentes formas al descubrimiento de la mentira. "Al parecer en la saliva está la verdad".

Irwin Mandel, el pionero de los estudios de este tipo, alguna vez dijo "... la saliva, si bien provoca rechazo en algunos individuos, no tiene el *dramatismo* que da la sangre, no tiene la *integridad* que da el sudor ni tampoco tiene la *emoción* que pueden provocar las lágrimas, no aparece temerosa como el líquido cefalorraquídeo, ni *prejuiciosa* como la orina y la materia fecal, ..... es simplemente un líquido que tiene casi toda la información de todos ellos y que a su vez es fácil de obtener y repetir cuantas veces sea necesario....."

Para realizar el estudio de estos parámetros hay que tener bien claro lo que estamos buscando y dónde buscarlo; por ejemplo, si quisiéramos saber la concentración de bicarbonato salival para correlacionarla con una esofagitis, no podremos pretender vincular el de la "saliva total" ya que éste es un valor de poca importancia porque varía mucho con el tiempo transcurrido entre la extracción y la medición por un lado y con la respiración del paciente por otro.

Entonces hay que tener presentes algunos viejos conceptos fisiológicos: si queremos valores de amilasa nos

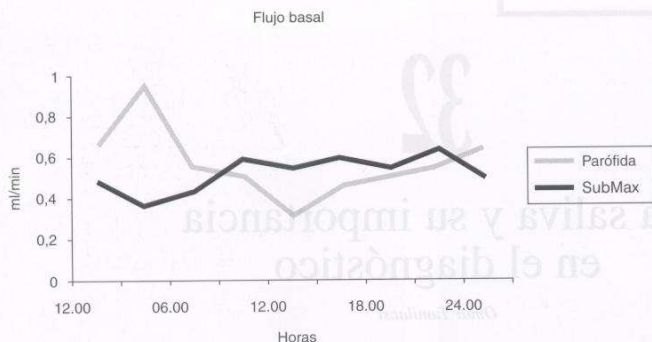


Fig. 32-1. Variaciones de flujo, de saliva parotídea y submaxilar, como consecuencia del ritmo circadiano.

convendrá la saliva parotídea, si queremos observar cambios en las proteínas ricas en mucina (MG1, MG2), las submaxilares y sublinguales serán las elegidas. Pero si los cambios a observar son imprecisos (diagnosticar si esa hipersialia o hiposialia es objetiva o subjetiva) o en lactantes y gerontes internados, en los que es indispensable usar métodos sencillos, no hay mejor cosa que trabajar con saliva total, siempre teniendo en cuenta que si bien ésta tiene una alta sensibilidad, su especificidad es bastante baja. Sería lo que se denomina una muestra "sucía", una mezcla de todas las glándulas, incluso de las accesorias y el líquido gingival, viene con detritos alimenticios, bacterias, células descamadas, leucocitos, enzimas proteolíticas y un largo etcétera.

El otro parámetro a tener en cuenta, y esto los odontólogos lo tienen bien claro, es que la saliva en condiciones basales no es la misma que la estimulada, no sólo por su cantidad sino por su calidad. Y hablando de calidad, ésta varía con el estímulo: un estímulo adrenérgico (susto, estrés) provoca una saliva espesa rica en enzimas, mientras que un estímulo colinérgico (receptores gustativos, masticación) nos dará una saliva rica en agua y electrólitos.

Tampoco es lícito excluir las variaciones del ciclo circadiano (fig. 32-1).

Algunos laboratoristas desprecian el análisis de saliva con el argumento de que las concentraciones bioquímicas no son muy reproducibles ni siquiera en pacientes controlados. Esto no es cierto porque casi todas las sustancias que se pueden medir en saliva varían con la cantidad de saliva que sale en la unidad de tiempo (flujo). Por ejemplo, un paciente con buen estado de salud bucal, hoy tiene una concentración de  $\text{Na}^+$  en su saliva parotídea de 18 mEq/L pero mañana a la misma hora puede tener una concentración de 75 mEq/L, y sigue siendo normal, ¿tan grande es el margen de error entre una toma y otra? No, es que el sodio salival, al igual que otros parámetros, como ya se dijo, son directamente proporcionales al flujo (a mayor flujo, mayor salida de sodio) (fig. 32-2).

La inmunoglobulina A secretora se comporta de manera inversa: a menor flujo, mayor concentración. Por otro lado, hay que tener presente que el flujo de saliva varía con el sexo y la edad, por lo que las comparaciones con los controles deben realizarse respetando todos estos parámetros.

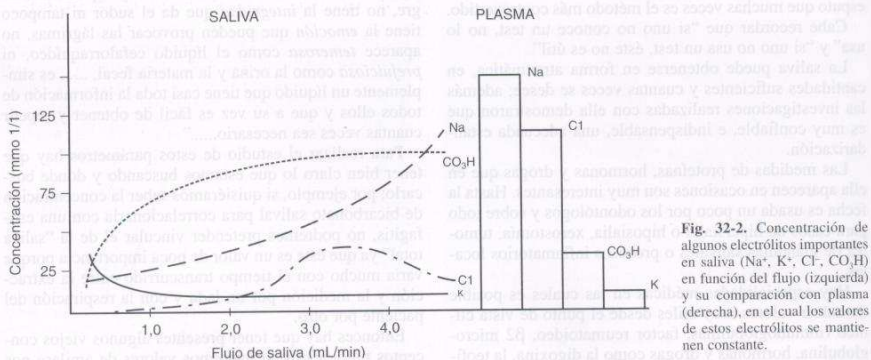


Fig. 32-2. Concentración de algunos electrolitos importantes en saliva ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3\text{H}$ ) en función del flujo (izquierda) y su comparación con plasma (derecha), en el cual los valores de estos electrolitos se mantienen constante.



Entonces, se resumen:

- ¿Qué tipo de saliva requiero?,
- ¿parotídea, submaxilar/sublingual o total?
- ¿Cómo la necesito?
- ¿basal o estimulada?
- Si elijo la estimulada,
- ¿qué tipo de estímulo me conviene?,
- ¿físico, químico o mecánico?

Recién cuando hayamos contestado estas preguntas podremos solicitar un informe de laboratorio (fig. 32-3).

### MONITOREO DE SUSTANCIAS Y DROGAS

La determinación de drogas en saliva tomó especial interés cuando se comenzó a demostrar que las concentraciones de drogas o sus subproductos eran proporcionales a las del plasma, sugiriéndose sustituirla, principalmente en tres áreas:

- Caracterización farmacocinética
- Estudios de biodisponibilidad
- Monitoreo de drogas terapéuticas

La muestra más usada pese a los inconvenientes por su variación de pH es la saliva total estimulada (cuadro 32-1).

Desde 1980 la supervisión cualitativa y cuantitativa de drogas por saliva ha recibido una atención especial.

Al ser un líquido tan accesible y fácilmente colectable, la saliva muestra muchas ventajas con respecto a los líquidos biológicos clásicos como lo son la sangre y la orina. Este método de prueba, no invasivo e indoloro es menos incómodo y arriesgado que el de sangre; y además no conlleva el riesgo de infecciones tan graves como la hepatitis y la debida al HIV; además los procesos preanalíticos de la saliva son a menudo mucho más fáciles y más rápidos que los de la sangre, el suero o el plasma, por lo que en la última década los investigadores se han preocupado en desarrollar métodos más modernos y fáciles para la colección y la cuantificación de la muestra.

Las farmacias holandesas están bien provistas para la investigación fármaco-epidemiológica y la vigilancia posterior del mercado (Leufkens y col.). Es por ello que están bregando para que se permita la introducción de la saliva como muestra para pruebas de supervisión de drogas terapéuticas y estudios clínicos posventa. La supervisión de drogas en este país es un aspecto más del cuidado farmacéutico que hasta ahora se realiza sólo en las farmacias hospitalarias pero que tiende a generalizarse.

Gracias al sistema de seguro social que se encuentra tan bien estructurado existe una fuerte unión entre las farmacias, los médicos y los pacientes, que facilita de esta manera la recolección de información de modo continuo del uso de drogas y ha dado hasta la fecha muy buenos resultados. Por consiguiente, es interesante para los farmacéuticos de ese país saber los pormenores de excreción salival de la mayoría de las drogas y poder así usar la saliva y no la sangre, por la cual muchos individuos no aceptan participar de los controles.

Dr. J.R. Molar  
Odontólogo

Rp/

*Sialometría y  
Sialoquímica de  
Parótida estimulada  
con Ac. Cítrico*

\*ratina  
\*anticuerpos anti ducto  
\*Inmunoglobulinas

*[Firma]*

Fig. 32-3. Forma correcta de solicitar un análisis cualicuantitativo de saliva.

Lo primero en tener en cuenta es que la saliva refleja el panorama de la circulación arterial y en lo que hasta ahora se tiene más experiencia es en las concentraciones de droga venosas.

La sangre, el suero o el plasma proporcionan "estimaciones" de las concentraciones reales en la circulación y a menudo son un reflejo inmediato de las concentraciones en la biofase; por ende, las determinaciones cuantitativas de droga en saliva serán útiles siempre y cuando exista una correlación entre ésta y el líquido hasta ahora usado para estudiarla; tengamos presente que esto depende de muchos factores. Por suerte la literatura y los modelos matemáticos de compartimientos proporcionan los medios para reconocer algunos de esos factores.

Cuadro 32-1. Métodos de extracción de saliva total con sus respectivos estímulos

Método	Agente estimulante
Masticatorio	Parafina o cera Tiras de teflón Goma de mascar Banditas de caucho
Succión	Piedritas de cerámica Bolitas de vidrio Trozos de gasa
Movimientos mandibulares	Sin nada, sólo movimientos
Químicos	Ácido cítrico Caramelos ácidos Caramelos dulces
Inyección (s.c.)	Botón de pilocarpina

Si el cociente saliva/plasma (S/P) se mantiene cercano a la unidad durante la fase de eliminación, cabe inferir que el cálculo del  $T_{1/2}$  se puede realizar de manera indistinta a partir de los niveles salivales o plasmáticos. Más aún, la determinación de un cociente S/P constante promueve la utilización de los niveles salivales para el monitoreo de drogas que así lo exijan, cuando la administración de la droga sea prolongada.

Luego de la administración oral de una droga, ésta se absorbe e ingresa en primer lugar en un sistema de transporte sanguíneo que es relativamente cerrado, para fluir a través del tracto gastrointestinal, el hígado, el corazón, la pequeña y la gran circulación. Las primeras estructuras irrigadas por la sangre oxigenada son las que están presentes en la cavidad craneal y las glándulas salivales.

Dado que la concentración arterial de droga libre, es mayor que la venosa durante la fase de absorción y teniendo en cuenta el tiempo necesario para lograr la distribución de la droga en todo el organismo, se observarán durante la fase de absorción concentraciones salivales mayores que las plasmáticas y por ende cocientes S/P mayores que la unidad (Fagioliño P., 1999), es decir, dada la distribución pH-dependiente entre plasma y saliva, las concentraciones salivales de la droga durante la fase de absorción se corresponden perfectamente con las concentraciones de droga libre en el circuito arterial.

Cuando se igualan las concentraciones en sangre arterial y venosa de una droga (establecida su distribución total), la concentración salival reflejará sin lugar a duda la concentración libre de esa droga en la sangre venosa; por lo tanto, en el caso de las drogas de rápido equilibrio saliva-plasma, la saliva es más sensible a la entrada de fármaco que el plasma venoso en sí y esto torna posible el seguimiento de la absorción de un fármaco mediante el monitoreo salival.

Debido a que cada pulso de absorción se reflejará en un aumento del cociente S/P, las drogas que sufran recirculación enterohepática (posterior al pulso de vaciamiento de la vesícula biliar hacia el duodeno) se reabsorberán nuevamente a través de la mucosa intestinal y de esta manera aumentará el cociente S/P.

A saber: compuestos sanguíneos muy hidrófilos, que tienen pesos moleculares muy elevados y por consiguiente un difícil pasaje por las membranas celulares de las glándulas salivales, muestran proporciones saliva/plasma bajas y por lo tanto sus valores de saliva son poco confiables. Por el contrario, existen sustancias como la cloroquina y el cortisol cuya fracción libre en el plasma es mucho más pequeña que la encontrada en saliva, por estar la mayor parte unida a proteínas transportadoras; en estos casos la proporción saliva/plasma es bastante elevada.

Es muy común leer que la concentración de una sustancia en la saliva se parece a la fracción libre en la sangre, pero debe tenerse mucho cuidado con esta interpretación ya que no siempre son idénticas.

Las diferencias en el transporte de membrana, el proceso de reabsorción que sufren en los conductos de la glándula (intercalar y estricto), las diferencias de iotiza-

ción a ambos lados de la membrana debido a las diferencias de pH, las diferencias en la variación de flujo arterial para compuestos sensibles al flujo, las variaciones entre flujo arterial y venoso y, además, el ciclo circadiano que presentan algunos compuestos vuelven bastante complicada esta correlación.

Este es especialmente el caso de los compuestos más lipofílicos que pasan preferentemente por transporte transcelular y no por difusión. Se ha comunicado que la quinidina, la procainamida, la metadona así como algunas enzimas y hormonas pueden ser transportadas activamente y complicar la correlación saliva/plasma, y si a ello le sumamos que el transporte activo de algunos otros compuestos como la penicilina y el litio tiene una capacidad máxima limitante, se complica mucho más.

La bomba ATPásica sodio/potasio-dependiente, los transportadores de péptido y otros transportadores como la glucoproteína P (P-gp) que existen en las glándulas salivales (véase Paracetamol) pueden desempeñar papeles importantes pero aún no se han identificado suficientemente como para detenernos en este tema, no obstante podemos decir que muchos parámetros se están controlando.

También hay que tener en cuenta que muchos sustratos pueden competir con el mecanismo de transporte, sean endógenos o exógenos, como las penicilinas y el probenecid. Tampoco podemos dejar de lado la estereoespecificidad que presentan algunas drogas como el alprenolol.

Hoy en día se usa a menudo la saliva para detectar un sinnúmero de compuestos endógenos, siendo ésta una aplicación de gran importancia para el diagnóstico; por ejemplo, la testosterona y su metabolito la dihidrotestosterona son sintetizados por la glándula salival a partir de su precursor, la androstenediona, y alcanzan proporciones saliva/plasma muy altas, casi siempre mayores que uno, lo que significa que es más fácil seguirla en saliva que en plasma.

Hasta ahora existe bastante experiencia en el monitoreo de hormona esteroide, mucha investigación en el estudio de ritmos circadianos gracias a la determinación de melatonina, diagnóstico y seguimiento de embarazo, por medio de la gonadotropina coriónica, posibilidades de tener un perfil del DNA para el diagnóstico de defectos hereditarios que junto con la determinación de antígenos del grupo sanguíneo que puede detectarse en pequeñas manchas es de suma utilidad en medicina legal y escenas forenses específicas.

Por otro lado, se puede evaluar la contaminación atmosférica u ocupacional. Un ejemplo: se midieron las concentraciones de mercurio en la saliva parotídea estimulada de dos poblaciones, una de operarios de una fábrica que estaban expuestos a este elemento, y otra de la misma edad y sexo usada como control en la que no se detectó; en el grupo expuesto se detectó en saliva un 40% de mercurio con respecto al contenido plasmático, con una correlación de 0,8 que es lo suficientemente elevada como para darle crédito a este método.

Para concluir, es lícito afirmar que todavía falta mucho por investigar en este tema, pero seríamos muy necios si dejáramos pasar lo que ya tenemos al alcance de la mano.

Moni  
o de a

Ácido

Mu

papel

propia

sabe p

Est

matri

lular

Ha

neas c

por ej

dejar

telio

mucos

Del

da" er

intera

cabe

puede

del ác

debe c

biana,

veen l

dro 32

Anti

En

menda

to tem

to del

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la

de la



### Monitoreo de sustancias y drogas terapéuticas o de abuso

#### Ácido hialurónico

Muchas veces se ha insinuado que la presencia y el papel en la saliva del ácido hialurónico se asocia con las propiedades curativas que ella tiene; sin embargo, quién sabe por qué, se han realizado muy pocos estudios.

Este polímero se encuentra en gran cantidad en la matriz fetal, y a su vez en el adulto es la matriz extracelular más importante.

Hay bastante analogía entre las reparaciones espontáneas de fallas fetales y la curación de heridas intraorales, por ejemplo las heridas intraorales curan rápidamente sin dejar marca alguna de cicatrización y pese a que su epitelio adelgaza cada vez más con los años (atrofia), la mucosa oral parece no envejecer (Wolff 1991).

Debido a que esta mucosa es la única que está "bañada" en saliva esas propiedades intrigantes se deberían a la interacción entre la saliva y la mucosa oral. Entonces cabe considerar que cuantificar este polímero en ella puede ser interesante, no obstante cualquier evaluación del ácido hialurónico en saliva humana, por obligación, debe considerarse que él proviene tanto de la flora microbiana, como de productos de material endógeno que proveen las glándulas salivales (véase líquido gingival) (cuadro 32-2).

#### Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estos fármacos hasta ahora la saliva no está recomendada, posiblemente porque la relación entre el aspecto temporal de las concentraciones plasmáticas y el efecto del fármaco no ha sido todavía bien establecido.

#### β<sub>2</sub> Microglobulina (β<sub>2</sub>M)

El hallazgo de altos niveles de este compuesto en ciertos procesos (mielomas, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Waldenström) y el aumento de secreción en los cultivos de tejidos con células malignas (Nakamuro 1977) indican sin lugar a duda su posible utilidad para el seguimiento, tanto de estos procesos malignos como de otros trastornos inmunológicos (síndrome de Sjögren).

Es una proteína de pequeño tamaño (1,6 nm) y bajo peso molecular (11.800 daltons) que atraviesa el filtro glomerular y es totalmente reabsorbida y catabolizada por las células de los túbulos proximales del riñón. Así

como se mide en plasma y orina puede también determinarse en saliva.

Los niveles elevados en suero y orina son de muy difícil interpretación debido a que pueden deberse a una mayor síntesis o a una menor excreción, aunque en este último caso sería posible identificar el valor de excreción midiendo simultáneamente la creatinina. En pacientes controles el coeficiente de correlación entre la β<sub>2</sub>M y la creatinina es próximo a 1 (uno); en estos casos la saliva parotídea basal tiene una concentración de 0,08 mg/dL y una excreción de 0,02 µg/min, para llegar en el caso de los pacientes con síndrome de Sjögren a duplicar estos valores.

La utilidad del monitoreo de la β<sub>2</sub>M se ha estudiado en pacientes con trasplantes renales y en enfermos con una gran variedad de trastornos inflamatorios y malignos con muy buenos resultados ya que luego de un trasplante a veces se confirma el proceso de normalización de la función renal y la conservación de la función del injerto.

Otra utilidad demostrada con su dosaje es el caso de las intoxicaciones ocupacionales con cadmio, debido a que éste provoca una disfunción de los túbulos renales y puede detectarse un aumento de ella. También su cuantificación se ve aumentada en el plasma de los pacientes con periodontitis juveniles pero lo llamativo es que este aumento no se detecta en saliva (Akalin y col.).

#### Calmodulina

Es una proteína que se encuentra dentro de todas las células eucarióticas y su función primordial es activar algunas enzimas intracelulares y transportar calcio al igual que la proteína ligadora de Ca<sup>++</sup> pero sin depender de la vitamina D. También forma parte de las cinasas de la cadena ligera de la miosina y facilita su acción con la actina (contracción muscular) y regula la ATPasa intracelular Ca<sup>++</sup> dependiente del sarcolema. El 40% de la calmodulina plasmática es liberada por las plaquetas.

En los líquidos corporales como orina, leche y saliva se encuentra una proteína, similar a la calmodulina, con un peso de 17.000 daltons. Se cree que su actividad biológica extracelular se relaciona con el factor de crecimiento epidérmico ya que in vitro estimula la división celular y aumenta considerablemente su concentración salival a las 24 horas de una intervención quirúrgica bucal.

Recientemente llamó la atención el descubrimiento de una banda del mismo rango en corridas electroforéticas en gel de poliacrilamida con veneno de cobra.

**Cuadro 32-2. Concentración de ácido hialurónico en muestras de saliva humana basal y estimulada**

	Nº	(Saliva humana) ng/mL			
		Parótida basal	Parótida estimulada	Total basal	Total estimulada
Ácido hialurónico	10	98,30 ± 28,28	87,70 ± 20,05	459,20 ± 160,10	175,70 ± 40,00

Modificado de Pogrel MA 1996. Media ± ES.

**Cuadro 32-3. Concentración de calprotectina en saliva total y parotídea (estimulada y líquido gingival de encía normal)**

	Calprotectina (mg/L)
Saliva parotídea	4,50 ± 0,40
Saliva total	30,00 ± 2,80
Líquido gingival	50,35 ± 6,50

**Calprotectina**

Es una proteína que tienen los granulocitos y los monocitos con mayor propiedad antimicrobiana, que se ha encontrado en filtrados de macrófagos durante reacciones inflamatorias, pero no se detectó en eritrocitos, plaquetas ni linfocitos.

En personas sanas la concentración plasmática (siempre unida a proteínas) se mantiene por debajo de 1 mg/L pero aumenta de manera considerable en zonas de tejidos dañados como en las gingivitis ulceronecrosantes (GUN) (cuadro 32-3).

Está compuesta por dos cadenas, una liviana y otra pesada, puede unirse hasta con seis iones de calcio y en este caso se vuelve muy resistente a las enzimas proteolíticas y el calor. Se libera al medio, durante la activación o muerte de la célula, y por ello aparece en plasma y saliva cuando existe daño celular (véase Síndrome de Sjögren).

Se ha demostrado que tiene propiedades antimicrobiana, bactericida y fungicida, con una actividad inhibitoria comparable a la de varios antibióticos.

Muy poco es lo que se sabe sobre su mecanismo fisiológico y cómo interactúa con la flora microbiana oral, aunque no deja de ser un compuesto interesante.

**Carbamazepina**

Es una droga antiepiléptica (Tegretol) usada en forma habitual en niños; la saliva es ideal para su monitoreo porque pueden tomarse muestras seriadas durante un tiempo prolongado y en el domicilio del paciente.

Sin embargo, autores que estudiaron el monitoreo y la farmacocinética de metabolitos de una droga de la misma familia (oxcarbazepina), pese a haber encontrado una

correlación saliva/plasma relativamente aceptable sugieren que no está indicada porque varía con la dosis y el tiempo de suministrado el medicamento y existe diferencia en las concentraciones máximas y mínimas así como en el tiempo en alcanzar el nivel máximo (cuadro 32-4).

**Cocaína**

El empleo de líquidos biológicos para determinar la presencia de drogas de abuso es bastante conocido y en muchos países existen leyes que lo aprueban, en especial la orina para detectar drogas como la cocaína, la heroína, las anfetaminas, etc., y la respiración para medir el nivel de alcoholemia.

Las clínicas de rehabilitación y los departamentos de emergencia en hospitales a menudo prueban sangre y orina aunque se sepa que hay otras posibles determinaciones mucho más sencillas como la saliva y el test del sudor.

En los últimos años se ha estudiado mucho la saliva como una matriz biológicamente potencial para la comprobación de drogas. De hecho, ofrece varias ventajas por encima de las tradicionales; para obtener buena cantidad de muestra se puede estimular el flujo y no como la orina, que depende de la voluntad del individuo. Por otro lado, en ella son factibles estudios farmacocinéticos, datos que en la orina son muy limitados.

Aunque en muchos casos la droga en saliva se encuentra en concentraciones bajas y se precisan ensayos sensibles, la presencia de ella indica una exposición reciente, que puede correlacionarse con el deterioro a la vez que se estima la fracción libre de sangre.

Hace ya unos años que se confirmó la presencia de cocaína en la saliva de sujetos que al haber recibido dosis de 15, 20 y 40 mg de clorhidrato de cocaína por diversas vías presentaban una correlación estadísticamente significativa con los valores plasmáticos.

**Coca-etanol (cocaethylene)**

Se estima que más de 15 millones de latinoamericanos abusan de la combinación de cocaína y etanol; este coabuso, aumenta 18 veces más el riesgo de fallecimiento que la cocaína sola. Una posible explicación es la formación en el hígado de un derivado estratificado de la cocaína, llamado coca-etanol. En las ratas este derivado parece ser 1,5 vez más letal que la cocaína o el etanol por

**Cuadro 32-4. Concentración salival (S) y plasmática (P) expresada en  $\mu\text{mol/L}$  1 antes, 12 y 24 horas después de suministrar 450 a 600 mg de oxcarbazepina a 43 niños epilépticos. Los resultados se expresan en promedio  $\pm$  DS**

Dosis (mg)	Antes		12 h después		24 h después	
	S	P	S	P	S	P
450	6,8 $\pm$ 2,7	24,4 $\pm$ 9,8	5,3 $\pm$ 1,8	32,8 $\pm$ 10,0	8,2 $\pm$ 3,3	39,1 $\pm$ 14,1
600	7,2 $\pm$ 1,5	27,4 $\pm$ 2,3	5,2 $\pm$ 1,1	28,1 $\pm$ 5,4	6,6 $\pm$ 2,2	35,2 $\pm$ 7,4

Modificado de Cardot y col. 1995.

separac  
hígado  
habérs  
superic  
distinc  
tración  
referen  
human  
como c

**Colage**

Tant  
cocitos  
cavida  
capace  
pero au  
dulas s  
descon

Las  
ción d  
junto c  
teinas  
salud

Perc  
exister  
blast  
otra  
(PMN  
mient

Deb  
cerca  
to se p  
venía  
conoci

Es i  
dos p  
parece  
latente  
enferr  
consid

**Fibro**

Son  
kda) c  
de la r  
circul

Se l  
dulas  
recien  
peque  
Su  
ción c

**Heroin**

Has  
métoc  
la her  
los es



separado; se ha encontrado en el suero, el encéfalo, el hígado y la saliva de mamíferos a los 15 minutos de haberse inyectado. Dada una permanente relación S/P superior a 1, sea en distintas concentraciones como en distintos tiempos de ingestión, esto indica que la concentración salival es mayor que la plasmática. Si bien no hay referencias hasta el momento de su presencia en la saliva humana, no habría que excluir esta posibilidad y su uso como detector.

### Colagenasas

Tanto las glándulas salivales como el plasma, los leucocitos, las células epiteliales y algunas bacterias de la cavidad oral (véase Líquido gingival) han mostrado ser capaces de contribuir a la producción de estas enzimas pero aunque han sido numerosos los estudios en las glándulas salivales, en muchos casos su origen y función se desconocen.

Las colagenasas son las responsables de la degradación de tejido conectivo y, gracias a ello, su presencia junto con la de un inhibidor específico de las metaloproteinasas en el líquido gingival puede reflejar el estado de salud periodontal.

Pero hay que tener en cuenta que en el ser humano existen dos colagenasas intersticiales, una de tipo fibroblasto, sintetizada por macrófagos y células epiteliales, y otra producida por leucocitos polimorfonucleares (PMN). La primera degrada el colágeno de tipo I y III, mientras que la segunda a los tipos I y II.

Debido a que cada mililitro de saliva total contiene cerca de 100.000 a 500.000 PMN en un primer momento se pensó que la colagenasa presente en la saliva provenía sólo de ellos, pero por suerte hoy en días ya se conoce bien la procedencia de cada tipo.

Es interesante remarcar que la saliva de los desdentados presenta concentraciones ínfimas de esta enzima; parece ser entonces que ella permanecería en forma latente en el líquido gingival y ante la aparición de la enfermedad periodontal su actividad aumenta en forma considerable, al pasar de la hendidura a la saliva total.

### Fibronectina

Son glucoproteínas de alto peso molecular (210 a 260 kda) que se encuentran en la superficie celular y dentro de la matriz extracelular del tejido conectivo y el sistema circulatorio.

Se localizó en las células de los conductos de las glándulas salivales gracias a técnicas inmunohistoquímicas y recientemente se la ha encontrado en cantidades muy pequeñas en el líquido gingival y la saliva total.

Su aumento en la saliva se relacionaría con la destrucción de las células ductales.

### Heroína

Hasta que en 1993 Goldberger y col. desarrollaron un método sensible para la colección y la estabilización de la heroína y sus metabolitos en los líquidos corporales, los estudios realizados para detectar esta sustancia no

habían dado resultados debido a la escasa sensibilidad de los métodos y la rápida hidrólisis de la sustancia a analizar. Aprovechando la sensibilidad de este ensayo Cono y col. informaron en 1994 la presencia de heroína, 6-acetil morfina y morfina en la saliva y el plasma luego de su administración parenteral o intranasal.

La medición en saliva presenta algunas desventajas: a) puede haber contaminación bucal, de acuerdo con las rutas de administración, y b) el método de colección de la muestra puede influir en las concentraciones de la droga investigadas, como resultado de los cambios del pH y el flujo.

### Hormonas

Aún no está claro cómo pasan algunas hormonas a la saliva y menos aun las que se encuentran en mayor concentración que el plasma, lo que sí hay que tener presentes que las hormonas en el plasma por lo general integran complejos con proteínas transportadoras y una pequeña cantidad pertenece a la fracción libre; en la saliva sólo se detecta esta última.

Vining y col. postulan que estas sustancias pasan por medio de transportes activos pero esto no se acepta como la única verdad ya que se ha demostrado que la glándula en algunos casos actúa sobre un precursor para formar la hormona in situ.

**Melatonina:** es una hormona liberada por la glándula pineal, actúa en el mecanismo de la regulación de la temperatura corporal, pieza clave en los procesos de infección y muy usada para evaluar el estado del ritmo circadiano e investigaciones endocrinológicas. En Brasil se acaba de demostrar que ella es la responsable de dar la señal para que *Plasmodium falciparum* (paludismo) se multiplique e invada el torrente circulatorio.

Se encuentra en saliva y orina; la primera es más útil para medir picos de concentración y la segunda para cantidades totales producidas en 12 horas. Tanto una como otra tienen buena especificidad y sensibilidad y perfecta correlación con muestras plasmáticas. Visto de esta manera cabe pensar que su medida sólo tendría un valor relativo, pero dadas las fuertes evidencias que sugieren que la adaptación psicofisiológica a los procesos circadianos es modificada por la luz, de acuerdo con el tiempo de exposición y su intensidad, la cosa de que se trata presenta un nuevo cariz.

Para caracterizar estas modificaciones y determinar su asociación o no con una alteración de la excreción de melatonina en el modelo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad se estudió el ciclo de esta hormona en la saliva de trabajadores nocturnos permanentes en comparación con trabajadores de horario rotativo. Se comprobó que los primeros estaban adaptados sin influir en su ritmo de trabajo, mientras que los segundos perdían horas en adaptarse. En los vuelos transmeridianos se produce un desfase en el sistema circadiano del viajero, llamado "jet-lag", que consiste en pérdida del control del sueño, ganas de dormir cuando no corresponde e imposibilidad de levantarse cuando se debería en el país que se está visitando. Ocasionalmente produce trastornos gastrointestinales, cansancio y disminución de la capacidad



de concentración. Esto no es demasiado grave para el turista pero si nos trasladamos a la tripulación del avión puede llegar a ser catastrófico. Estudios en los que se evaluaron los niveles de melatonina en saliva en pilotos de avión que salían de un país con luz de día y luego de muchas horas de viaje llegaban a otro con la misma intensidad de luz revelaron un retraso de la acrofase de la melatonina no asociado con adaptación a la hora real; por consiguiente, el individuo requiere un descanso de más de 48 horas para adaptarse, lo que importa pérdidas económicas para la compañía. Hoy esos problemas pueden compensarse en parte suministrando dosis exógenas de melatonina que provoquen picos (controlados con muestras de saliva) para variar el ciclo y lograr esa adaptación en tiempo menor; por este motivo ya existen en el mercado kits comerciales para evaluar exclusivamente melatonina en saliva.

**Prolactina:** pese a haberse detectado en saliva su concentración se encuentra aún por debajo del límite de sensibilidad de los métodos comunes, por lo que habrá que esperar nuevas técnicas, sean de concentración, liofilización, inmunoenzimáticas o el uso de sueros monoclonales.

**Tiroxina:** desde el momento en que existió mucho interés en el dosaje de la fracción libre en plasma de esta hormona para el encasillamiento del paciente en las patologías tiroideas, su determinación salival se tornó interesante. Sin embargo, debido a que la tiroxina plasmática se encuentra en complejos en un 99,9%, cuando se mida la saliva habrá que tener mucho cuidado con la contaminación de líquido gingival que puede invalidar la determinación. No obstante Elson y col. dicen haber encontrado valores salivales de T4 libre diez veces superiores a los de plasma pero lamentablemente con una correlación muy tenue ( $r = 0,3$ ).

**Estríol:** se produce por acción metabólica dentro de la placenta, su determinación en el tercer trimestre del embarazo es una evaluación bioquímica importante de la normalidad fetoplacentaria que pronostica el resultado del embarazo. Sin embargo, no es muy usado debido a que su evaluación clínica depende de muestras de sangre sucesivas o recolección periódicas de orina de 24 horas; por ello si bien la saliva podría ser un líquido interesante, hasta ahora los informes no son muy concluyentes, pese a que se haya encontrado una correlación positiva con el estríol plasmático tanto en el caso del conjugado como en el del libre ( $r = 0,90$ ). Para su determinación en saliva, se presentó recientemente un método inmunoenzimático, con el uso de antisuero acoplado a bolitas de poliestireno y una reacción calorimétrica de la peroxidasa del rábano cuando se une al estríol, por lo cual es muy probable que en corto tiempo se emplee como análisis sistemático.

**Estradiol:** hasta el momento los métodos disponibles son muy limitantes porque poseen una especificidad del 1% y una sensibilidad que alcanza a detectar 3 pg. Los valores normales plasmáticos están por debajo de los 800 pmol/L mientras que los salivales son de 13 pmol/L. Habrá que seguir buscando métodos alternativos ya que su evaluación salival sería inestimable porque podría usarse para evaluar la actividad estrogénica a lo largo del

ciclo menstrual, de la misma manera que las concentraciones de progesterona se han usado hasta ahora; es más, se obtendrían ventajas adicionales.

**Estrona:** los niveles de estrona en saliva son bastante más elevados que en el plasma y se correlacionan notablemente con él ( $r = 0,95$ ); esto se debería a la aromatización de un precursor como la androstenediona dentro de la glándula salival, hipótesis que se refuerza con trabajos recientes que encontraron en el plasma de mujeres con síndrome poliquístico un aumento de estrona del 30%, que llegó en la saliva a un 300%.

**Progesterona:** el uso más importante de su determinación en saliva es indudablemente el monitoreo diario de la actividad lútea en mujeres no fértiles, durante un largo lapso, antes y durante el tratamiento de fertilidad.

En los Estados Unidos ante un análisis de esta envergadura se provee a la mujer de una caja plástica que pueda conservarse en la heladera, con 39 tubos y un sistema de seguridad para que los tubos llenos (saliva recolectada) se vayan separando de los vacíos. Los tapones poseen un líquido refrigerante para que al ser transportados al laboratorio (personalmente o por correo), puedan conservar la baja temperatura provista por el refrigerador. Luego las determinaciones son factibles por cromatografía gaseosa.

**17-OH-progesterona:** la medida salival se orienta al control del tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita, patología genética que causa defectos en la síntesis enzimática de cortisol y por ende los niveles reducidos de éste realimentan el proceso al actuar sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y provocar un aumento desmedido de la ACTH y defectos en la enzima 21 hidroxilasa que a su vez provocan aumento de la 17-HO-progesterona, la androstenediona y la testosterona.

Por un lado, en las mujeres estos andrógenos causan la virilización de los genitales externos; por el otro, y en ambos sexos, provocan un crecimiento prematuro, seguido del cierre anticipado de las epífisis y a consecuencia de ello, una muy baja estatura.

Estos efectos pueden revertirse con la administración de corticosteroides exógenos; que reducirá la producción de ACTH pero que, en exceso, tendrán efectos indeseados. Es por ello que los niños con esta patología, tratados con esteroides, requieren obviamente una supervisión constante de su terapia y debido al rechazo que tienen a la extracción de sangre, la medida de 17-HO-progesterona en saliva se está imponiendo progresivamente.

Dado que esta hormona tiene un ritmo diurno pronunciado y los niveles salivales variarán con el tiempo de dosis y la vida media de la droga prescrita, se recomienda obtener muestras con un período no mayor que dos días.

### Kalicreína

Es una proteasa típicamente reguladora del tejido glandular, que se encuentra en varios líquidos biológicos, incluida la saliva.

Aunque las funciones específicas de esta enzima todavía no se han determinado por completo, se la vincula a la contracción de las fibras mioepiteliales de las glándu-

las, a la ción de como el la relación neutrófi

Algu la kalic témicas ciclo m Pero té urinario tricción

Recia han det paciente gea cor

### Lactato

Pese fisiológ de lacta dios de

Para o sang un vasc del lób

existe e el mon todos.

lección cra un puede avar lo

Reci nes de valores ría de l muy b

ción, m mitiria quier l

Sólo

En l

ma

La r

por

Pod

Deb

ya c

men

El p

en bic

sangu

Lacto

Es

famili



las, a la regulación local del flujo sanguíneo, y la regulación de los procesos de los polipéptidos hormonales, como el factor de crecimiento epidérmico, y también se la relaciona con el transporte de iones y la quimiotaxis de neutrófilos.

Algunos investigadores han informado variaciones de la calicreína en la saliva de pacientes con patologías sistémicas. Disminución de las sarcoidosis y aumento del ciclo menstrual a medida que se acerca la ovulación. Pero téngase presente que al igual que en los cambios urinarios la calicreína salival aumenta con dietas de restricción sódica (hipertensos).

Recientemente en algunos laboratorios europeos se han detectado aumentos de esta sustancia en la saliva de pacientes con tumores, sea dentro de la zona bucofaríngea como distantes de ella (pulmón e hígado).

### Lactato

Pese a las numerosas controversias sobre el significado fisiológico de sus cambios las determinaciones seriadas de lactato constituyen un procedimiento muy útil en estudios del metabolismo anaeróbico en la actividad física.

Para determinar la concentración de lactato en plasma o sangre las muestras pueden obtenerse por punción de un vaso periférico (vena cubital), de la punta del dedo o del lóbulo de la oreja. Debido a la gran correlación que existe en el lactato obtenido por estos tres métodos, hasta el momento el pinchazo en el dedo es el preferido por todos. Sin embargo, en cualquiera de los casos, la recolección de la muestra requiere algo de práctica e involucra un método invasivo y traumático, manipulación que puede causar tensión y ansiedad, lo cual arriesga desvirtuar los valores obtenidos.

Recientemente se ha demostrado que las concentraciones del lactato en la saliva reflejan perfectamente los valores sanguíneos. Este procedimiento supera la mayoría de las desventajas del método usado hasta ahora, tiene muy buena estabilidad hasta los 40 días de la recolección, no requiere ninguna especialización e incluso permitiría al operador obtener sus propias muestras en cualquier lugar o circunstancia.

Sólo hay que tener ciertas precauciones:

- En la saliva sólo se dosa el 15% de lo que hay en plasma
- La muestra deberá obtenerse del piso de la boca y no por esputo
- Podrá ser estimulada o basal
- Deberá excluirse el estímulo mecánico (masticatorio) ya que los resultados presentan mucho sesgo experimental

El patrón de curvas salivales ante un test de ejercicio en bicicleta ergométrica es similar al de concentraciones sanguíneas y con buena correlación ( $r = 0,81$ ) (fig. 32-4).

### Lactoferrina

Es una glucoproteína con sitio férrico, pertenece a la familia de las transferrinas, se la ha detectado en un sin-

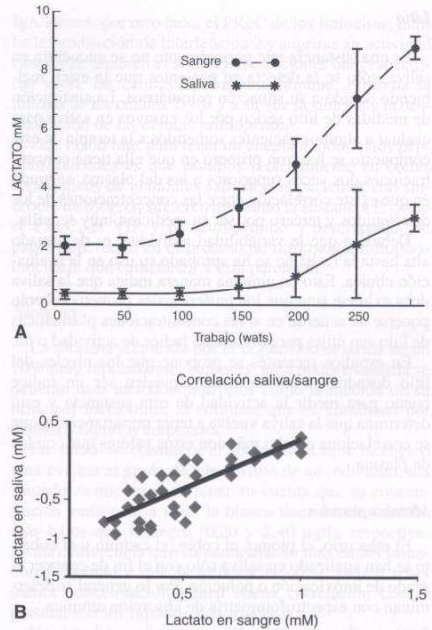


Fig. 32-4. A. Concentración de lactato en sangre periférica (●—●) y saliva (—\*) en función del trabajo realizado (watts) con intervalos regulares y progresivos, pedalando en una bicicleta ergométrica. B. Correlación entre lactato sanguíneo y salival ( $r = 0,80$ ) obtenida de los datos del gráfico A. Modificado de Segura y col. (1996).

número de secreciones (leche, lágrimas, saliva, etc.) y en la cavidad bucal cumple con ciertas funciones:

- a) excretar hierro
- b) destruir bacterias y hongos
- c) inhibir la adherencia microbiana a los tejidos orales y
- d) desarrollar actividad antiinflamatoria

En la saliva su concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) se eleva unas 10 veces en los pacientes con periodontitis crónica, en comparación con sujetos controles. Hay que tener precaución porque esta diferencia no se encuentra cuando se analizan los datos de la cantidad de lactoferrina que sale de la glándula por unidad de tiempo ( $\mu\text{g/min}$ ).

Estudios in vitro han sugerido que la lactoferrina es uno de los pocos componentes que siguiendo a la mucina salival MG2 interactúa con *Actinobacillus actinomyces comitans* en el intento de inhibir su adherencia.

En un análisis inmunohistoquímico de la saliva de estos pacientes nosotros hemos encontrado que en los enfermos con periodontitis la lactoferrina se libera con mayor saturación de hierro que en los controles.



### Litio

Es una sustancia que normalmente no se encuentra en saliva, sólo se la detecta en pacientes que la estén recibiendo debido a su situación psiquiátrica. La sustitución de medidas de litio sérico por los ensayos en saliva para evaluar a algunos pacientes sometidos a la terapia de este compuesto se basaron primero en que ella tiene concentraciones dos veces superiores a las del plasma, segundo en que existe correlación entre las concentraciones de los dos líquidos y tercero por ser su medición muy sencilla.

Debido a que la variabilidad individual es demasiado alta hasta la fecha no se ha aprobado su uso en la evaluación clínica. Esto de ninguna manera indica que la saliva deba excluirse sino que los profesionales primero deberán ponerse de acuerdo en si las concentraciones plasmáticas de litio son útiles para evaluar un índice de actividad o no.

En estudios recientes se propone que los niveles del litio dosados en los eritrocitos pueden ser un índice bueno para medir la actividad de esta sustancia y esto determina que la saliva vuelva a tener importancia ya que se correlaciona mucho más con estos valores que con los de plasma.

### Metales pesados

El mercurio, el plomo, el cobre, el cadmio y el cobalto se han analizado en saliva sólo con el fin de conocer el grado de intoxicación o polución. Por lo general se determinan con espectrofotometría de absorción atómica.

### Neuropéptidos

Las funciones de las glándulas salivales no se restringen a procesos de digestión de las comidas, como se ha querido demostrar muchas veces, sino que son parte importante de un sistema neuroendocrino a través de circuitos regulatorios muy complejos.

Como hemos visto, estas glándulas segregan un sinnúmero de proteínas y péptidos que tienen funciones de defensa, inmunorregulación y conservación de la salud de los tejidos blandos y duros de la cavidad oral; todos ellos se pueden detectar en saliva y por ello deberíamos clasificarlos aunque más no sea en forma aproximada para tener un panorama de lo que debemos pedir o buscar cuando solicitemos un análisis de saliva:

Proteínas: a) propias de la saliva (histatinas y ricas en prolina), b) la que se encuentran en casi todos los líquidos corporales y c) las que filtran del plasma.

Péptidos: durante las tres décadas pasadas, las sustancias biológicamente activas aisladas o identificadas en la saliva han aumentado de manera considerable. Se cree que las células de la capa granular son sus mayores productores. Ya en 1980 se identificaban más de 28 péptidos biológicamente activos en las glándulas salivales de los mamíferos. Hoy podríamos agregar unos cuantos más, pero sólo me referiré a péptidos y aminas biógenas con posible relevancia en el diagnóstico del ser humano, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRgC), el factor de crecimiento nervioso (GNF) y la serotonina.

**Sustancia P:** es un decapeptido de la familia de las takininas que tiene numerosas funciones proinflamatorias y a su vez participa en procesos nociceptivos. Está presente en el líquido sinovial y en las uniones cartilaginosas, su concentración aumenta en zonas articulares en presencia de artritis reumatoidea y/o osteoartritis. También se la encontró aumentada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con fibromialgias.

Nuestro laboratorio en 1986, al estudiar la sensibilidad de receptores de membrana de esta sustancia en las glándulas salivales de la rata, reveló que es un potente sialogogo, que se vuelve mucho más sensible cuanto mayor es la tiroxina circulante (hipertiroidismo). Otros autores demostraron que está mucho más concentrada en saliva que en suero, lo cual indicaría que no necesariamente sería filtrada del plasma, sino que aparecería por otro mecanismo hasta ahora desconocido.

Los valores medios de sustancia P en saliva oscilan entre 10 y 200 pg/mL con un aumento llamativamente importante en los "dolores de cabeza tensionales" (migraña).

**Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRgC):** está estrechamente relacionado con la sustancia P en las vías neuronales aferentes y asociado con la patología del dolor de las enfermedades inflamatorias de las articulaciones; sin embargo, no se lo encontró aumentado en las fibromialgias, su correlación fue inversa al umbral del dolor pero directa con los estados depresivos.

Hay pocos trabajos en saliva, pero se ha determinado que los valores promedio se encuentran alrededor de los 22 pmol/L. Nicolodi y col. encuentran valores tres veces más altos durante el período doloroso de las migrañas, al igual que la sustancia P.

**Factor de crecimiento nervioso (GNF):** es un neuropéptido que facilita la regeneración neuronal, al actuar como factor trófico y protector, y también estimula la síntesis de otros neuropéptidos dentro de la raíz dorsal. Se conoce como productor de algunas hiperalgias así como de algunos dolores mínimos. Se encontró aumentado en la sangre de individuos que soportaron el estrés emocional inducido por salto en paracaídas. Tampoco puede pasarse por alto un trabajo realizado recientemente en el que se hallaron aumentos excesivos de este factor en la saliva de gatos con conductas agresivas en comparados con los hogareños.

La inyección intravenosa en dosis muy bajas aumenta la sensibilidad a los estímulos dolorosos en el hombre.

**5-Hidroxitriptamina (5-HT):** es una sustancia biógena que trabaja como neurotransmisor y por eso a las neuronas que la contienen se las denomina triptaminérgicas. Actúa sobre receptores de los más variados subtipos cumpliendo múltiples funciones a través de un intrincado sistema de regulación.

En el pasado se creía que sólo se hallaba en el torrente circulatorio y por ello se la denominaba "serotonina" y se la vinculaba como sustancia vasoconstrictora; hoy se sabe que también se localiza en núcleos cerebrales, la protuberancia y el tronco encefálico; participa en funciones emocionales, por ello se dice que es el "neurotransmisor de los impulsos", pero el 90% de la serotonina de todo el organismo se distribuye en el tracto gastrointestinal.

Lo i  
varias  
esquizo  
vidad y  
trointes

La te  
sensibi  
se com  
hipotál  
sus efe  
mático:  
saliva r  
una uti

Otra  
al estua  
cas B  
variación  
la 5-HT  
dad de  
cuantit  
cambio

El s  
tante in  
ción de  
interac  
torio d  
acinare  
con el

Los  
compre  
rondan  
doloro:

Si bi  
expues  
dad co  
NGF c  
aumen  
PRyC.

Otro  
de regi  
que, c  
acción  
serían  
nológico

Teng  
sustan  
linfoci

Cuac

Padres

Visitas

Solo e

Solo la

Ambo



Lo interesante de esta sustancia es que se vincula a varias patologías psiquiátricas (depresión, ansiedad, esquizofrenia y pánico), neurológicas (migrañas, agresividad y estado de deterioro cognitivo), patologías gastrointestinales y patologías vasculares.

La teoría de que el pánico pudiera deberse a una hipersensibilidad de receptores serotoninérgicos del encéfalo se comprobó usando 5-HT como estímulo del eje de hipotálamo-hipofisis-suprarrenal y a la hora de estudiar sus efectos se evaluaron los cambios en los niveles plasmáticos de cortisol. Dado que la medida de cortisol en saliva reemplaza perfectamente a la plasmática ésta sería una utilidad bastante interesante en psiquiatría.

Otra utilidad de los niveles de serotonina se encontró al estudiar la saliva de niños con hepatitis virales crónicas B y C. Parece ser que estas patologías provocan variación del ciclo circadiano tanto del cortisol como de la 5-HT salival, de acuerdo con el tipo viral y la intensidad del proceso inflamatorio, considerándose como cuantitativos los cambios del período y cualitativos los cambios del ritmo.

El sistema serotoninérgico o triptaminérgico es bastante independiente del noradrenérgico pero la exacerbación de uno de ellos repercute en el otro como también interactúa con el sistema dopaminérgico. Nuestro laboratorio detectó receptores serotoninérgicos en las células acinares de la parótida de rata y que éstos se sensibilizan con el aumento de hormona tiroidea circulante.

Los trabajos en saliva humana son escasos, lo único comprobado hasta la fecha es que los valores normales rondan los 900 ng/mL y aumentan mucho en el período doloroso de la migraña tensional (1.640 ng/mL).

Si bien no hay todavía evidencias contundentes, por lo expuesto cabría especular que tanto los estados de ansiedad como los dolorosos pudieran conducir a aumentos de NGF dentro de la glándula salival y esto provocaría el aumento en la saliva, tanto de sustancia P como de PRyC.

Otro posible papel de los neuropéptidos salivales es el de regular la respuesta inflamatoria de la cavidad bucal que, como sabemos, está expuesta continuamente a la acción de agentes infecciosos y las glándulas salivales serían la "llave regulatoria" de esa vasta red neuroinmunitaria.

Tengamos presente que pequeñísimas cantidades de sustancia P (nMol) provocan la proliferación masiva de linfocitos y aumentan unas 300 veces la concentración de

IgA salival; por otro lado, el PRyC de los linfocitos, inhibe la producción de interleucina 2 y suprime su actividad funcional, también el NGF ejerce acciones bien específicas sobre las células del sistema inmune, estimula la mitosis de las células T y B y a su vez la síntesis y la desregulación de las células primogénitas.

Una razón más para tener en cuenta a todos estos péptidos salivales es que estudios recientemente en cortes histológicos de glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren sugieren que tanto la sustancia P, como el PRyC, el VIP y el neuropéptido y desempeñan un papel importante en el proceso de infiltración linfoplasmocitaria que caracteriza a esta patología.

### Nicotina

La nicotina adquirida por el organismo se oxida en un 70% muy rápidamente; entonces, para poder evaluarla se deberán usar métodos indirectos como la medida de su principal metabolito, la cotinina, que es eliminada por distintos líquidos corporales.

En suero se considera el mejor indicador biológico para evaluar el grado de tabaquismo de un individuo, sea fumador o no. Hay que tener en cuenta que su concentración varía con la raza: la blanca tiene niveles mucho más bajos que la negra (0,20 y 2,40 µg/L, respectivamente), diferencia que aumenta mucho más en los fumadores. Debido a que la saliva y la orina, pese a tener menor concentración tienen buena correlación con el plasma, son los líquidos más usados.

Un estudio realizado por Henschen y col. en 1997 dosando excreción de cotinina en niños de hasta 3 años con el empleo de espectrofotometría reveló el valor real de este método. Cuando compara el ambiente de fumadores y no fumadores que rodean al niño, los datos son de lo más elocuentes (cuadro 32-5).

En el cuadro 32-6 se analiza la clase de exposición por el número de cigarrillos fumados por día por los padres o los visitantes.

Veamos qué pasa cuando diferenciamos la clase social (cuadro 32-7 [A]) y el ámbito domiciliario (cuadro 32-7, A y B).

Si ahora analizamos un poco los datos, podemos afirmar que la clase social es uno de los parámetros de relevancia para la exposición pasiva del humo en el niño más allá de las diferencias que existan en el consumo de tabaco.

**Cuadro 32-5. Cero por ciento corresponde a voluntarios no fumadores; 10% a voluntarios fumadores**

	n	Promedio (%)	Desviación 5% - 95%
Padres no fumadores	289	0,0	0,0 / 2,8
Visitas esporádicas de fumadores	38	0,0	0,0 / 9,3
Solo el padre fumador	93	0,0	0,0 / 9,2
Solo la madre fumadora	75	2,3	0,0 / 26,2
Ambos padres fumadores	98	7,3	0,0 / 33,1

**Cuadro 32-6.** Clase de exposición: 0 = ningún cigarrillo/día, 1 = entre 1 y 10 cigarrillos/día, 2 = entre 11 y 20 cigarrillos/día, 3 = entre 21 y 30 cigarrillos/día, 4 = más de 30 cigarrillos/día

Clase de exposición	n	Promedio (%)	Desviación 5%-95%
0	365	0,0	0,0/3,4
1	134	1,4	0,0/9,2
2	69	7,5	0,0/27,1
3	20	12,7	2,4/108,5
4	13	8,7	2,4/46,5

Sin embargo, la clase social es un indicador global que comprende la suma de diferentes condiciones. Por un lado, cuando hablamos de la clase social también estamos hablando de la comunidad en sí, ya que es importante la exposición al tabaco que el niño adquiere del ambiente fuera de su casa (Cook, 1994). Por otro lado, la clase social involucra las condiciones y el tamaño de la casa ya que si el ambiente tiene menos de 80 m<sup>2</sup> el consumo de tabaco por el niño es mayor que si la vivienda tuviera 150 m<sup>2</sup>; esto se puede explicar como que a mayor superficie el tabaco ambiental se "diluye" más.

Sin entrar de lleno en el tema queda claro que los valores de cotinina en saliva pueden ayudar en un sinnúmero de casos.

#### Nitratos y nitritos

Actualmente hay bastante interés en dilucidar la forma por la cual los nitratos entran al organismo, cuál es su síntesis y su transformación. Se sabe que una cantidad considerable de éste es endógenamente reducida a nitritos y otros posibles productos de reacción como las nitrosaminas.

En el hombre las fuentes de nitratos más importantes son el agua de bebida, las verduras y, en mucha menor cantidad, una síntesis endógena. La contribución tanto del agua como de las verduras es muy inconstante ya que depende mucho de la zona geográfica de donde provengan, mientras que la síntesis endógena parece asociarse con algunas infecciones intestinales.

Parte del pool corporal de nitratos se secreta por saliva y parte en la boca se ve reducida a nitritos a través de la acción bacteriana y de algunas células de la cara dorsal de la lengua.

Los análisis de saliva han desempeñado un papel importante en el estudio de la captación y síntesis de nitrato y su posterior transformación en nitritos.

Se piensa que el nitrito salival es el mayor contribuyente en la formación del pool de nitritos corporales, pese a que Mueller y Henninger en 1987 hayan presentado evidencias de una secreción de nitrato en el estómago, sugiriendo que allí puedan formarse mayores cantidades que en la saliva. Por consiguiente, los resultados han sido bastante difíciles de interpretar, posiblemente debido a la falta de estandarización de los procedimientos de recolección de muestra, a la contribución de cada glándula y

**Cuadro 32-7.** Distribución según clase social [A] y superficie habitacional [B]

A			
Clase social	n	Promedio (%)	Desviación 5% - 95%
Alta	263	0,0	0,0/6,6
Media	175	0,0	0,0/15,6
Baja	155	1,3	0,0/22,3

B			
Superficie habitacional	n	Promedio (%)	Desviación 5%-95%
< 80 m <sup>2</sup>	126	0,6	0,0/20,4
Hasta 100 m <sup>2</sup>	149	0,0	0,0/16,6
Hasta 120 m <sup>2</sup>	145	0,0	0,0/12,3
> 120 m <sup>2</sup>	174	0,0	0,0/6,6

al tipo  
correl.  
tuvo e  
medic  
con el  
das de  
te pro  
nitrat  
Un  
(2003  
tos co  
Sjögre  
los pa  
de 17:  
total,  
En  
cendá  
mg/L  
narios

#### Parac

Est  
ácido  
Sus  
minac  
saliva  
ma a  
se pe  
Ah  
dulas  
flujo  
gluco  
igual  
droga  
Nu  
esos  
la glá  
mos  
de an  
de P-  
Lo  
entre  
no se  
obten  
inhib  
Lo  
cinéti  
publi  
saliva  
cinéti  
extra

#### Teof

Es  
usado  
do. S  
lante  
espec  
as lo



al tipo de estimulación o a la falta de estudios sobre la correlación entre lo salival y lo estomacal. Tampoco se tuvo en cuenta que el nitrato salival es concentrado por medio de un sistema de transporte activo que compite con el yodo y el tiocianato (Edwards, 1954), y a sabiendas de que estas sustancias varían en forma inversamente proporcional con el flujo es de suponer que tanto los nitratos como los nitritos también lo hagan.

Un estudio reciente realizado por Dengshen Xia y col. (2003) relaciona los cambios salivales de estos compuestos con patologías de hipofunción salival (síndrome de Sjögren y sialosis). Estos investigadores encontraron que los pacientes controles tenían concentraciones de nitratos de 172 mg/L en la saliva parotídea, 97 mg/L en la saliva total, 160 mg/L en la orina y 33 mg/L en el plasma.

En el síndrome de Sjögren los niveles salivales descendían de manera significativa en la saliva parotídea (83 mg/L) y total (33 mg/L) ( $p < 0,001$ ), mientras que los urinarios aumentan a 180 mg/L ( $p < 0,05$ ).

#### Paracetamol

Esta droga se conoce como un analgésico sustituto del ácido acetilsalicílico de mejor aceptación gástrica.

Sus niveles farmacocinéticos hasta ahora se han determinado desde el plasma pero debido a que la relación saliva-plasma es particularmente constante y muy próxima a la unidad cuando se equilibra la fase de distribución se pensó en usarla para estudiar su cinética.

Ahora bien, debido a que recientemente en las glándulas salivales se han evidenciado varios transportes de flujo ATPasa-dependientes para varios fármacos (p. ej., glucoproteína P [P-gp]), esto desvirtuaría el concepto de igualdad entre la saliva y el plasma en el caso de esas drogas.

Nuestro laboratorio trató de evaluar la influencia de esos transportadores en la secreción del paracetamol por la glándula submaxilar de la rata, para lo cual comparamos parámetros cinéticos de la droga en saliva y plasma de animales controles con otros tratados con un inhibidor de P-gp como la eritromicina.

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los parámetros medidos en saliva o plasma, por ende no se modificó la relación S/P calculada con los datos obtenidos de la fase de eliminación antes y después de inhibir con eritromicina al transporte mediado por P-gp.

Los valores salivales obtenidos para los parámetros cinéticos se mantuvieron en rangos semejantes a los ya publicados en la literatura, por lo que proponemos a la saliva como un medio excelente para futuros estudios cinéticos de paracetamol, para evitar de esta manera la extracción de sangre.

#### Teofilina

Es un broncodilatador y buen estimulante respiratorio usado en el tratamiento de asma y apnea del recién nacido. Su efectividad se relaciona con los efectos estimulantes que tiene sobre el sistema nervioso central, en especial sobre el centro respiratorio y no con las mejoras locales de la función pulmonar.

Debido a la gran variación que existe entre la eliminación de la droga y la estrecha ventana terapéutica de estos pacientes, y los efectos tóxicos como perturbaciones gastrointestinales, arritmias, taquicardia, hipopotasemia, hiponatremia, acidosis, etc., las concentraciones de teofilina en los niños prematuros deben supervisarse aún mucho más.

Dado que los métodos convencionales para medir esta droga en plasma nos dan la "teofilina total", es decir la unida a su transportador más la fracción libre y, por otro lado, cualquier alteración que exista en la concentración de albúmina por alguna patología puede producir cambios altamente significativos en la fracción libre plasmática, es que se recomienda su dosaje en la saliva.

En vista de que nuestros pacientes además de ser recién nacidos fueron prematuros, además de lo expuesto hay que evaluar que la saliva se obtiene con mayor comodidad, evita el riesgo de la extracción de sangre y la disminución de volemia que ello acarrea (fig. 32-5).

#### Tiocianato e hipotiocianito

El tiocianato se concentra en la saliva por un mecanismo de transporte activo, quizás el mismo que usa el yodo, presenta ritmo circadiano y su concentración es inversamente proporcional al flujo.

Es un sustancia bastante interesante primero porque forma parte de los compuestos de defensa de la saliva, por poseer acción antibacteriana y segundo porque la cantidad que se dosa en saliva es proporcional a la cantidad de cigarrillos que se fuma, por ello en los Estados Unidos se usa como método de diagnóstico para identificar a adolescentes fumadores. Es interesante remarcar que su determinación (espectrofotometría) no varía aunque el paciente esté usando parches o goma de mascar con nicotina para dejar de fumar.

Por acción de las bacterias que se encuentran en la saliva total este compuesto se convierte en hipotiocianito, sustancia que tiene mayor poder bactericida.

En el cuadro 32-8 se presentan la mayoría de las sustancias presentes en las glándulas salivales. Muchas de ellas no han sido encontradas aun en la saliva humana pero en mi opinión creo que es cuestión de tecnología para detectarlas y no que no pasen a formar parte de la saliva.

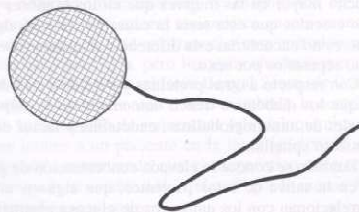


Fig. 32-5. Método de recolección más adecuado para esta edad. bolita de algodón envuelta en gasa atada con un hilo resistente para poder sostenerla mientras el niño la succiona.

**Cuadro 32-8. Principales factores, neuropéptidos y hormonas que se encuentran en las glándulas salivales de mamíferos**

Angiotensina I y II
β-endorfinas
Enkefalinas
Endotelinas
Eritropoyetina
Factores
Anticomplementario
Estimulador e inhibidor de colonias de células sanguíneas
Inductor de granulosis
Letal
Timotrófico
de crecimiento epidérmico
de crecimiento epitelial
de crecimiento endotelial
de crecimiento de fibroblastos
de crecimiento mesodérmico
de crecimiento nervioso
de crecimiento del tubo neural
de contracción de heridas
Gastrina
Glucagón
Similar a la insulina
Neuropéptido Y
Neurocinina A y B
Péptido vasoactivo intestinal (VIP)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Renina
Somatostatina
Sustancia P

## AFECIONES AUTOINMUNES

### Diabetes

Existen muchísimos trabajos sobre saliva y diabetes, nuestro laboratorio fue el primero en presentar datos ante la comunidad científica, con resultados propios del país. Comparemos algunas características.

La actividad amilolítica ha sido informada como normal por algunos autores o elevada por otros; nosotros encontramos un aumento significativo entre los diabéticos no insulino-dependientes, siendo esa diferencia mucho mayor en las mujeres que en los hombres y por ello creemos que ésta sería la causa por la cual algunos autores no encuentran esta diferencia al agrupar los datos y no separarlos por sexo.

Con respecto a otras proteínas y péptidos, está descrito que los diabéticos tienen aumentado en la saliva los niveles de inmunoglobulinas, endotelina y factor de crecimiento epitelial.

También se conoce la elevada concentración de glucosa en la saliva de estos pacientes, que algunos autores correlacionan con los aumentos de glucosa plasmática y otros no, lo cual se debería a que estímulos locales (dentro de la cavidad bucal) como los glúcidos de la ingesta activarían la secreción de amilasa por parte de las glán-

dulas salivales; por eso no recomendamos el dosaje de glucosa salival como un indicador de la glucemia.

En lo que a electrolitos se refiere, se han referido cambios en sodio y potasio. En nuestra población (Argentina) encontramos un aumento significativo de las concentraciones de  $K^+$  de pacientes insulino-dependientes. Debido a que las concentraciones de potasio en saliva se deben en parte a un filtrado plasmático, es probable que el aumento se relacione con el aumento de  $K^+$  plasmático que experimentan los diabéticos no compensados y que disminuye con el tratamiento insulínico; esto es muy importante porque el análisis de saliva al igual que la hemoglobina glucosilada plasmática podrían usarse para evaluar el tratamiento.

Si bien no está detallado en la literatura, nosotros encontramos diferencias en las concentraciones de bicarbonato entre controles y diabéticos del sexo masculino; sin embargo, las mujeres no mostraron esa diferencia.

Con oposición a otras patologías sistémicas autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, etc., en las cuales la bioquímica salival aporta datos interesantes para el diagnóstico, en pacientes diabéticos, los resultados publicados hasta el presente no aportan claridad al tema. Es probable que los resultados se vean influidos por parámetros sumamente difíciles de controlar y más aún, de acotar, ya que esto no se observa en los trabajos realizados con animales de experimentación. Sin embargo, nosotros podemos concluir que éste es el primer trabajo que contribuye con datos de una población con características propias como la de la Argentina, en coincidencia con algunos autores y en desacuerdo con otros.

### Trastornos tiroideos

Desde que Parry C. describió en 1803 alteraciones psíquicas de distinta gravedad en pacientes con alteraciones de la función tiroidea se han publicado infinidad de trabajos. Recientemente Oomen y col. encontraron una relación estadísticamente significativa entre trastornos afectivos y valores en suero de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Sin embargo, el significado fisiopatológico de estos anticuerpos es controvertido.

Nosotros, al estudiar anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb), anticuerpos antitiroglobulina (aTg) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO) en saliva parotídea estimulada, y al investigar alteraciones del psiquismo usando un protocolo basado en clasificación de síntomas psíquicos como ansiedad/pánico y depresión en pacientes hipertiroides, en comparación con controles eutiroideos, detectamos que, mientras los valores de hormonas tiroideas circulantes no se correlacionaron con la sintomatología psíquica, el 97,5% de las mujeres con ATPO positivo ( $p < 0,001$ ), el 70,0% con TRAb positivos ( $p < 0,001$ ) y el 52,5% con aTg elevado ( $p < 0,001$ ), presentaban alteraciones psíquicas.

Dado que en las pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune y/o en otras enfermedades autoinmunes no existieron alteraciones tan altamente significativas de su psiquismo, nos atrevemos a decir que

este an  
en la c

### Enferm

Tam  
un tra  
hiperti  
grafism  
por lo  
logía a  
nes, p

Con  
trastor  
nismo  
tar la s  
dades  
cia en  
larga  
thyroid

La a  
borada  
mina i  
actuar  
cuerpo  
unión  
do tiro  
cuerpo  
sangre  
te pasa  
deos c  
(véase

Cor  
alguno  
mo de  
especí  
segun

### Tiroid

Este  
de la  
desem  
mayor  
pero t

La  
nes es  
la tiro  
elevad  
varios  
import  
pos an  
micro  
reflejo  
destru  
cierta  
como  
patitis  
artritis

Se  
la tiro



este análisis sería de mucho interés para detectar cambios en la conducta de estas patologías.

### Enfermedad de Graves

También conocida como enfermedad de Basedow, es un trastorno con tres manifestaciones características: hipertiroidismo con bocio difuso, oftalmopatía y dermografismo, sin necesidad de que aparezcan las tres juntas, por lo cual se consideran independientes entre sí. Su etiología aún se desconoce debido a sus variadas expresiones, porque es posible que no exista un solo factor.

Con respecto al hipertiroidismo cabe decir que es un trastorno central, consistente en la ruptura de los mecanismos homeostáticos que normalmente tienen que ajustar la secreción de la hormona para satisfacer las necesidades de tejidos periféricos, lo que conduce a la presencia en el plasma de un estimulador tiroideo anormal de larga duración llamado LATS (del inglés: *long-acting thyroid stimulator*).

La actividad de este estimulador se debe a una IgG elaborada por los linfocitos de estos pacientes que se denomina inmunoglobulina tiroidea-estimulante, cuyo fin es actuar sobre el coloide o célula tiroidea y provocar anticuerpos (anticuerpo tiroideo-estimulante) que inhiben la unión de la TSH a sus receptores de membrana en el tejido tiroideo. En última instancia este factor es un anticuerpo contra el receptor tiroideo de la TSH, viaja en sangre y se conoce como TRAb o TRAK. Ocasionalmente pasa a saliva y puede encontrarse en pacientes eutiroideos con enfermedad de Graves y en algunas tiroiditis (véase Tiroiditis de Hashimoto).

Con respecto al componente oftálmico y demográfico algunos autores propusieron para el primero un mecanismo de desarrollo de anticuerpos contra los antígenos específicos de los músculos extraoculares, pero para el segundo la patogénesis todavía se desconoce.

### Tiroiditis de Hashimoto

Este trastorno, es una enfermedad inflamatoria crónica de la tiroides en que el factor autoinmune también desempeña un papel preponderante. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino de edad madura, pero también es común en los niños con bocio.

La evidencia de la participación de factores autoinmunes está dada por la infiltración linfocitaria de la glándula tiroides y la presencia en el suero de concentraciones elevadas de inmunoglobulinas y anticuerpos contra varios componentes de tejido tiroideo, siendo los más importantes desde el punto de vista clínico los anticuerpos antitiroglobulina y la peroxidasa antitiroidea o antimicrosómica. Estos autoanticuerpos probablemente sólo reflejen la enfermedad tiroidea, pero no son la causa de la destrucción de la glándula. Esta patología coexiste con cierta frecuencia con otras enfermedades autoinmunes, como la anemia perniciosa, el síndrome de Sjögren, la hepatitis crónica activa, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea y la diabetes mellitus.

Se caracteriza por el agrandamiento total de la glándula tiroides (bocio) pero no necesariamente es simétrico.

En un estadio inicial la paciente se muestra metabólicamente normal con valores de hormonas tiroideas (T3 y T4) normales y un leve aumento de TSH (eutiroidismo).

Con el progreso de la enfermedad y el fracaso de la tiroides ante el reemplazo progresivo del parénquima normal por linfocitos y/o tejido fibroso (sin evidencias clínicas), esta etapa solo puede sospecharse ante las elevadas concentraciones plasmáticas de TSH.

Con el correr del tiempo, las concentraciones de T3 comienzan a disminuir y un 90% de los pacientes llegan a un franco hipotiroidismo. Debido a esto el tratamiento más común es administración de levotiroxina, teniendo siempre en cuenta que eventualmente pueden presentarse algunos casos de hipertiroidismo.

Como en la enfermedad anterior, también existe en sangre una elevada titulación de antitiroglobulina y antireceptor de TSH; esto determina que se deba tener mucho cuidado en el diagnóstico antes del tratamiento.

La presencia en saliva humana de anticuerpos del tipo antitiroglobulina se puso de manifiesto hace ya algunos años. Estudios realizados en nuestro laboratorio mostraron la existencia de anticuerpos antireceptor de tirofina (TRAb) en la saliva parotídea estimulada de pacientes con estas patologías, con una relación saliva/suero, siempre superior a 1 (uno) (Tumilasci y col.) (cuadro 32-9).

Debemos hacer notar que si bien en el plasma hay una buena diferencia entre la titulación de Graves y Hashimoto, la saliva resultó el mejor parámetro para diagnosticar la enfermedad de Graves.

### Síndrome de Sjögren

Las glándulas salivales son un sitio bastante común para el desarrollo de varias lesiones linfocitiales, patologías que son histológicamente bastante similares y que suelen asociarse con otras afecciones sistémicas; por suerte para el profesional tienen diferentes síntomas. El más común de estos trastornos es el síndrome de Sjögren (SS), descrito desde 1933 como una entidad caracterizada por una infiltración linfocitaria de las glándulas salivales y lagrimales, que provoca sequedad ocular (xerofalmia) y bucal (xerostomía). Cuando se asocia con otra patología, en especial conectivopatías, se lo denomina síndrome de Sjögren secundario. Las dos terceras partes de los pacientes lo tienen asociado con artritis reumatoidea, los demás con lupus eritematoso sistémico, polimiositis o poliarteritis nodosa.

Los criterios internacionales de diagnóstico no son uniformes. Diversos autores teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad utilizan distintos métodos para estudiar esta patología, pero los utilizados más menudo son el test de Schirmer, el Rose Bengal Score (de 0 a 9), la biopsia de glándula salival menor (labial), la centellografía, la sialografía, la sialometría y la sialoquímica.

Para incluir a un paciente en la investigación de esta patología yo recomiendo que el diagnóstico debe tener parámetros bien establecidos, "sí o sí" por lo menos 3 de los 4 criterios siguientes:

1. Queratoconjuntivitis sicca, diagnosticada por lo menos por dos de las tres pruebas más corrientes:



**Cuadro 32-9. Anticuerpos antirreceptor TSH (TRAB) en saliva y suero de pacientes con enfermedad de Graves (10 eutiroides y 15 hipertiroides), hashitoxicosis (7 hipertiroides y 5 hipotiroides) y tiroiditis de Hashimoto (10 eutiroides y 12 hipotiroides)**

Diagnóstico	Función tiroidea	TRAB	
		Suero (F %)	Saliva (F %)
Enfermedad de Graves	Eutiroides	12,58	31,62
	Hipertiroides	25,50	42,00*
Hashitoxicosis	Hipertiroides	0,36	25,83
	Hipotiroides	1,00	20,00
Tiroiditis de Hashimoto	Eutiroides	16,66	28,66
	Hipotiroides	21,00	27,75

\*  $p < 0,01$ .

- a) tiempo de ruptura del film lagrimal (BUT)  $< 10$  s
- b) test de Schirmer  $< 10$  mm en 5 min
- c) Rosa de Bengala  $> 4$  en una escala de 0 a 9
2. Xerostomía, diagnosticada midiendo el flujo salival:
  - a) Saliva total basal (Tumilasci y col.)  $< 0,16$  mL/min
  - b) Saliva parotídea estimulada (ácido cítrico al 2%)  $< 0,40$  mL/min
3. Biopsia de glándula labial que muestre un infiltrado linfocitario de grado IV de Greenspan (50 células por mm<sup>2</sup> de preparado)
4. Compromiso inmunológico detectado por:
  - a) Factor reumatoideo o FAN  $> 160$  dils.
  - b) AntiRo + o
  - c) AntiLa +

Mientras que el deterioro acinar de la glándula salival provoca la disminución de la secreción acuosa, el deterioro ductal inhibe la reabsorción de sodio y provoca niveles excesivos de este electrólito en la saliva excretada.

Al provocarse el daño tisular, aparece en plasma una proteína llamada calprotectina que es comparable a la proteína C reactiva como marcadora de actividad en muchas patologías reumáticas, con la diferencia de que esta proteína es alta tanto en los individuos con factor reumatoideo seropositivo como negativo. Aparece en la saliva de pacientes normales pero su concentración es mucho más elevada en este síndrome, por ende es un potencial marcador para determinar el daño de las células glandulares.

Los niveles plasmáticos (5,0 a 8,0 g/L) mantienen un índice de correlación positivo con la saliva total basal ( $r = 0,43$ ) y negativo con el flujo, cuando ésta es estimulada ( $r = -0,28$ ). También tiene correlación, aunque un poco baja con el factor reumatoideo plasmático.

Los valores de calprotectina salival (véase Monitoreo de drogas y sustancias) no sirven para diferenciar síndrome Sjögren de síndrome Sicca porque las dos patologías tienen daños celulares y tampoco para comparar con los grados Greenspan de la biopsia de glándula salival labial (véase Monitoreo de drogas).

Otros valores salivales a tener en cuenta cuando se investiga esta patología son los nitritos y los nitratos ya que se comunicó una disminución marcada de ellos en muchas patologías de hipofunción glandular (véase Monitoreo de drogas).

Mediante el empleo de inmunofluorescencia se ha demostrado que el infiltrado linfoplasmocitario explica la producción local de inmunoglobulinas. Sin embargo, la información existente hasta 1995 acerca de los niveles de inmunoglobulinas salivales no mostraba una correlación estrecha entre estos valores y el grado de infiltración, por eso nuestro laboratorio encaró esa tarea un año más tarde. El objetivo era determinar si los pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario presentaban variaciones en sus parámetros sialométricos y sialoquímicos (incluidas las inmunoglobulinas salivales); y además, si la evaluación de estos parámetros realmente serviría como método complementario de diagnóstico, de fácil implementación y bajo costo.

En primer término y al solo efecto de saber qué tipo de saliva usar se realizó un estudio temporal durante 7 meses (cuadro 32-10).

En él se pueden apreciar dos cosas: primero que la saliva, para futuros estudios, por su cantidad debería ser la parotídea estimulada, y segundo, que se comprueba que existe un período de secreción y otro de latencia, lo que muchas veces es referido por el propio paciente "...hay épocas en que tengo un poco más de saliva...".

En España, en estudios preliminares, se evaluó la saliva total de pacientes con síndrome de Sjögren secundario tratados con un antiinflamatorio (Inflixinab) para su artritis reumatoidea, se ha detectado un aumento significativo de ella, por lo cual tampoco podemos excluirla de futuras investigaciones, así como el uso de la N-acetilcisteína, un mucolítico que actualmente se usa en pacientes con afecciones obstructivas crónicas de las vías respiratorias, y los pacientes refieren una mejoría notable de la xerostomía diciendo "...ahora tengo la boca más húmeda...".

Numerosas han sido las comunicaciones sobre la utilidad de la sialometría y sialoquímica de pacientes con sín-

**Cuadro 32-10. Anticuerpos antirreceptor TSH (TRAB) en saliva y suero de pacientes con enfermedad de Graves (10 eutiroides y 15 hipertiroides), hashitoxicosis (7 hipertiroides y 5 hipotiroides) y tiroiditis de Hashimoto (10 eutiroides y 12 hipotiroides)**

Paciente
1
2
3

drome de Sjögren.

En la estimulación, al menos está un lado por el cual se estimularía, de una serie.

En el encuentro P04: B. sio, per. col. afir. presenta

Nosotras las conc. considere.

Tamb. proteína col. se extensio.

No ex. bios de postular cuerpos unos y c.

Manc. los atril sistema.

Que. IgG e Ig con las mismo IgG y a de Sjög IgA y n mismo partícul paciente local de vales d los niv.



**Cuadro 32-10.** Estudio temporal del flujo de saliva total no estimulada (STNE) y saliva parotídea estimulada (SPE) de tres pacientes con síndrome de Sjögren. Los resultados se expresan en mL/min

Paciente	Tipo de saliva	1º mes	2º mes	3º mes	4º mes	5º mes	6º mes	7º mes
1	STNE	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,02
	SPE	0,07	0,10	0,20	0,23	0,13	0,26	0,13
2	STNE	0,10	0,00	0,00	0,00	0,07	0,07	0,03
	SPE	0,30	0,45	0,10	0,20	0,50	0,45	0,10
3	STNE	0,00	0,10	0,05	0,00	0,10	0,00	0,02
	SPE	0,47	0,40	0,08	0,10	0,30	0,33	0,09

drome de Sjögren, cuyos resultados son bastante controvertidos.

En nuestra población la sialometría de saliva total no estimulada presentó valores promedio con gran dispersión, al igual que otros autores que presentan desviaciones estándares cercanas al 100%; esto podría deberse por un lado a la escasa cantidad de muestra que se obtiene y por el otro a los picos esporádicos de secreción, por lo cual sostenemos que la sialometría de saliva total no estimulada es inútil para el diagnóstico de este síndrome; sólo tendría utilidad para diferenciar una xerostomía objetiva de una subjetiva, que no es el caso de esta patología.

En cuanto a la sialoquímica, Mandel y Baumash encuentran cambios en las concentraciones de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{P04}^-$ . Ben-Aryeh menciona cambios en el sodio y el potasio, pero no relacionados con la xerostomía. Atkinson y col. afirman que los pacientes con síndrome de Sjögren presentan niveles aumentados de sodio y cloruros.

Nosotros sólo encontramos diferencias significativas en las concentraciones de sodio, al igual que Naumann, quien considera que éste es el único electrólito modificado.

También observamos un descenso de los niveles de proteínas totales y actividad amilolítica que según Talal y col. se debería a la atrofia acinar relacionada con la extensión del infiltrado linfocitario.

No existe un acuerdo generalizado en cuanto a los cambios de los niveles de inmunoglobulinas. Chisholm y col. postulan que la aparición de proteínas adicionales (anticuerpos ductales) correspondería en parte a aumentos para unos y disminución para otros de las inmunoglobulinas.

Mandel informa cambios sólo en los valores de IgA y los atribuye a la variación de flujo y/o anomalías en el sistema de transporte.

Que todos estos investigadores no hayan encontrado IgG e IgM podría deberse a la dificultad de cuantificarlas con las técnicas utilizadas en esa época, aunque en el mismo año Bluestone demuestra la producción local de IgG y anticuerpos ductales en los pacientes con síndrome de Sjögren y no encuentra diferencias en los niveles de IgA y no puede determinar valores de IgM. Siguiendo el mismo camino Elkon y col., a partir de un estudio muy particular sobre inmunoglobulinas en saliva y suero de pacientes con síndrome sicca, demuestran la síntesis local de inmunoglobulinas y afirman que los niveles salivales de inmunoglobulinas no reflejan necesariamente los niveles plasmáticos y por ello con fin diagnóstico

proponen calcular la concentración relativa de cada inmunoglobulina para concluir que este índice es más elevado en los pacientes con síndrome de Sjögren que en los controles (cuadro 32-11).

Además, esos investigadores postulan que las diferencias registradas por los distintos autores en los niveles de inmunoglobulinas podrían relacionarse con la afinidad de los anticuerpos y la sensibilidad de los métodos utilizados. Ben-Aryeh, luego de evaluar a pacientes con xerostomía de diferentes tipos, sugiere que la IgM aparece sólo en los pacientes con síndrome de Sjögren.

Al igual que estos autores, nosotros encontramos altos niveles de sodio e IgM y un flujo significativamente disminuido en los pacientes con síndrome de Sjögren respecto del grupo control. Además, y en coincidencia con otros investigadores, presentamos niveles cuantificables de IgG en estos pacientes.

Si bien los niveles de IgM e IgG no están necesariamente correlacionados ni con la biopsia labial ni con la gravedad de la xerostomía, nuestros pacientes presentaron al menos una de estas inmunoglobulinas aumentadas (fig. 32-6).

Con base en estos datos sugerimos un índice más simple: el producto de las concentraciones de IgG e IgM encontradas en la saliva parotídea estimulada (cuadro 32-12).

Si bien con los valores de este índice es imposible diagnosticar exclusivamente el síndrome de Sjögren ya que aparece aumentado en casi todas las patologías autoinmunes, hay que tenerlo presente ya que fue siempre mayor de 0,25 en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren y menor o igual a 0,25 en el grupo control, sea calculándolo con nuestros valores individuales o bien usando los promedios presentados por otros autores, que cuantificaron las inmunoglobulinas mediante inmunodifusión radial para bajas concentraciones como lo habíamos efectuado nosotros.

**Cuadro 32-11.** Cálculo de la concentración relativa de las inmunoglobulinas

$$CR = \frac{[\text{Ig salival}]}{[\text{Ig sérica}]} \times \frac{[\text{Albumina sérica}]}{[\text{Albumina salival}]}$$

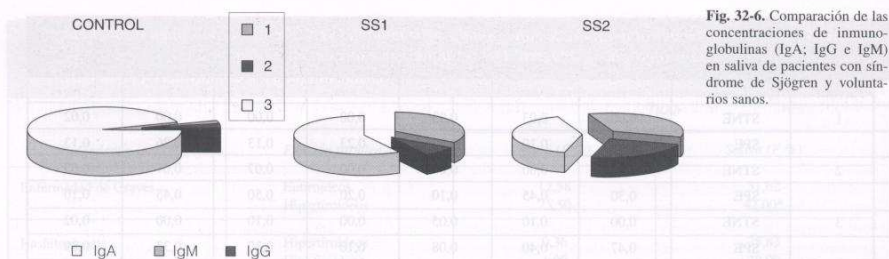


Fig. 32-6. Comparación de las concentraciones de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) en saliva de pacientes con síndrome de Sjögren y voluntarios sanos.

Para concluir podríamos decir que se puede llegar a un buen diagnóstico del síndrome de Sjögren por medio de distintas técnicas:

- Serológicas: ANA, SSA-Ro, SSB-La, FR,  $\beta_2$ -microglobulina, receptores de interleucina 2, etc., (todas de poca especificidad).
- Cruentas: biopsia de glándula salival labial y/o parótida, con especificidad del 86% y 93%, respectivamente.
- Con equipamiento costoso: como la resonancia magnética, centellografía, o sialografía de sustracción digital, que según Markusse y col. tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 99%.
- Muy complejas: como la determinación de anticuerpos antiductales, lactoferrina y lisozima salival, la evaluación de proteínas especiales (granzima A, valproteína o la cuantificación de la expresión del RNAm del C-myc, que aumenta en las infecciones virales, lo que recuerda la vinculación del síndrome de Sjögren con la presencia de retrovirus).

Las dificultades que plantean las técnicas mencionadas son su alto costo, complejidad o calidad de cruentas, lo que nos lleva a decir al igual que Naumann que "una disminución del flujo, altas concentraciones de sodio, la aparición de niveles dosables de IgM y el índice "T" mayor que 0,25, son herramientas suficientes para el diagnóstico de esta patología".

Al solo efecto informativo presentamos los valores sialométricos y sialoquímicos de 90 pacientes atendidos en los últimos tres años en la "Fundación para la Investigación de las Glándulas Salivales de Argentina" (cuadro 32-13).

### Lupus eritematoso sistémico (LES)

Es una enfermedad inflamatoria crónica de repercusión multisistémica cuyas manifestaciones clínicas son

variables y el curso de la enfermedad alterna períodos de exacerbación con otros de remisión. La particularidad distintiva de estos pacientes es el desarrollo de anomalías inmunológicas caracterizadas por la presencia en la sangre de anticuerpos antiDNA, factor antinuclear (NAF) y niveles elevados de IgG e IgA. El NAF parece ser el más sensible para detectar esta patología, ya que se presenta en un 95% de los pacientes. Pocos son los estudios en los que se ha examinado la presencia de ellos en la saliva. Nuestro laboratorio en una población de 70 mujeres lúpicas provenientes del servicio de reumatología del Hospital Municipal Ramos Mejía no detectó NAF en la saliva parotídea estimulada ni en la total basal. El 2,8% presentaba antiLa sólo en saliva total y el 5,7% mostró valores aceptables de antiRo en la saliva parotídea.

Este trabajo al igual que el realizado por otros autores detecta una disminución del flujo tanto parotídeo como total pero a pesar de que todos los datos lo muestran por separado, esta diferencia no es significativa para ningún autor, probablemente por la distinta medicación que recibe cada paciente (fig. 32-7).

Jensen y col. realizan un estudio más intensivo no sólo de la sialometría sino de la sialoquímica y otros parámetros microbiológicos (cuadro 32-14). Ben Aryeh y col., luego de analizar la saliva de esta patología informan haber encontrado aumentos en la excreción de sodio, magnesio y calcio que nosotros no hemos detectado, probablemente por los métodos usados, podríamos decir que lo llamativo de la población argentina son los elevadísimos niveles de IgG, que hasta la fecha no se han comunicado en otros estudios, lo cual es importante porque a la hora de realizar un diagnóstico diferencial estos parámetros hay que tenerlos en cuenta, solo vale recordar que el síndrome de Sjögren también tiene valores elevados de IgG y sodio pero con una marcada disminución del flujo (cuadro 32-15).

### ALTERACIONES CARDÍACAS

#### Hipertensión

Varios son los investigadores que han comunicado cambios en los electrolitos salivales cuando los pacientes presentan hipertensión esencial. Niedermeier notó una reducción en las concentraciones de  $\text{Na}^+$  en la saliva total

Cuadro 32-12. Índice de inmunoglobulinas

$$\text{Índice "T"} = [\text{IgG} \times \text{IgM}]$$



**Cuadro 32-13. A) Rutina sialoquímica de saliva parotídea estimulada de 62 pacientes con síndrome de Sjögren (32 con síndrome de Sjögren primario (SS1) y 30 con síndrome de Sjögren secundario SS2). B) Valores de inmunoglobulinas de 62 pacientes con síndrome de Sjögren y 28 voluntarios sanos de la misma edad y sexo. Los resultados se expresan en promedio  $\pm$  ES**

A								
Grupo	n	Flujo (mL/min)	Prot. tot. (mg/dL)	Amilasa (UB/mL)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Ca <sup>++</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
Control	28	0,89 ± 0,09	152,04 ± 9,80	602,40 ± 76,70	22,75 ± 3,52	19,42 ± 0,83	1,30 ± 0,13	31,23 ± 5,05
SS1	32	0,45** ± 0,08	128,70* ± 11,40	385,80* ± 85,3	37,45** ± 4,16	18,36 ± 0,95	1,30 ± 0,24	28,30 ± 3,67
SS2	30	0,50** ± 0,09	106,80* ± 13,30	513,90 ± 73,20	47,71** ± 5,08	16,16 ± 0,87	1,20 ± 0,12	36,18 ± 5,00
SS1+SS2	62	0,48** ± 0,06	116,50* ± 8,30	436,10* ± 53,80	43,46* ± 3,22	17,53 ± 0,63	1,11 ± 0,13	31,65 ± 2,87

B				
Grupo	n	IgG (mg/dL)	IgM (Mg/dL)	IgA (Mg/dL)
Control	28	0,40 $\pm$ 0,13	0,40 $\pm$ 0,12	7,65 $\pm$ 1,90
SS1	32	3,92** $\pm$ 1,40	2,78** $\pm$ 0,71	4,66 $\pm$ 1,52
SS2	30	3,64** $\pm$ 1,20	0,79* $\pm$ 0,24	5,86 $\pm$ 1,22
SS1 + SS2	62	3,91** $\pm$ 1,01	1,54** $\pm$ 0,51	5,46 $\pm$ 0,92

\*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$ .

basal. Wotman por su parte encuentra disminución de flujo y Na<sup>+</sup> en las saliva parotídea y submaxilar basal siendo probablemente ésta la causa de la disminución que se encuentra en la relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> de la saliva estimulada.

Estos cambios en los pacientes hipertensos pueden ser reflejo del aumento de actividad corticosuprarrenal que se presenta en la mayoría de los casos o bien deberse a la disminución del flujo sanguíneo glandular a causa de la vasoconstricción generalizada que caracteriza a esta patología.

El tratamiento farmacológico de enfermedades crónicas como ésta requiere un especial interés porque la medicación a largo plazo puede arriesgar la salud oral.

Como es sabido, la mayoría de las veces se recurre al tratamiento con diuréticos y/o betabloqueantes, sean

inespecíficos como el propranolol o  $\beta 1$  específico como el atenolol.

El diurético flumetazida reduce el flujo salival de manera más considerable en las submaxilares/sublinguales que en las parótidas, pero este descenso se atribuye a la disminución de la oferta plasmática más que a la droga en sí. Si bien los betabloqueantes reducen el flujo, esta disminución no es estadísticamente significativa cuando se la compara con el volumen excretado por cada paciente antes del tratamiento.

### Betabloqueantes

Pese al extenso conocimiento actual sobre las distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agentes betabloqueantes (JM Cruickshank, Lancet 2006),

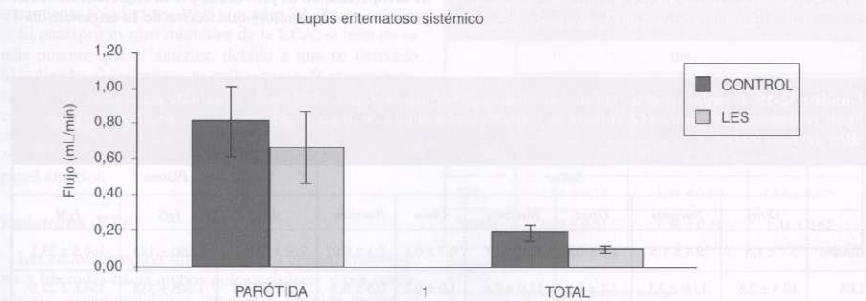
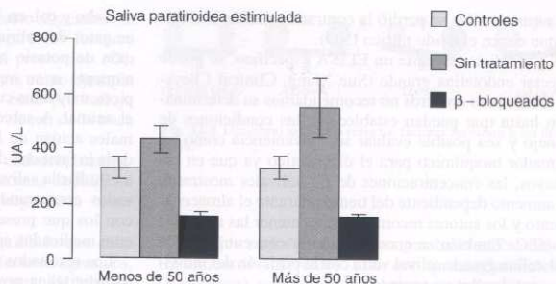


Fig. 32-7. Flujo de saliva total basal y parotídea estimulada de mujeres con lupus eritematoso sistémico.

Fig. 32-8. Actividad amilolítica (U/L) en saliva parotídea estimulada con ácido cítrico al 2% en sujetos jóvenes (izquierda) y mayores de 50 años (derecha). Controles contra pacientes hipertensos antes y después del tratamiento de 10 días con betabloqueante. Los valores representan los promedios  $\pm$  ES \*  $p < 0,05$  \*\*\*  $p < 0,001$ .



por acción de una enzima que provee el endotelio, llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los tratamientos se basan en drogas que bloquean los receptores a la angiotensina II o sustancias inhibidoras de la enzima convertidora (captopril y enalapril).

Los inhibidores de la ECA, como así se los llama, además de disminuir la PA generalmente reducen la FC, mejoran la dinámica renal, contraen o ajustan el exceso de líquido del organismo lo cual reduce el retorno venoso al corazón derecho, lo que a su vez favorece la dilatación venosa y brinda mayor capacidad al lecho vascular. Este mejor rendimiento hemodinámico da como resultado una mejor respuesta al ejercicio muscular que necesariamente deben realizar la mayoría de los pacientes hipertensos.

El captopril es una mercapto-metil-propionil-prolina que puede administrarse por vía oral con una absorción bastante rápida; el único problema que presenta es que la biodisponibilidad se ve muy reducida por los alimentos, por lo que hay que recomendarla una hora antes de las comidas. Tiene una vida media de dos horas pero debido a su intenso efecto presor, recién a las cuatro horas de absorbida la acción de la angiotensina se recupera en un 50%.

De acuerdo con la literatura esta sustancia parece no afectar la secreción salival; sólo un trabajo comunica que la saliva parotídea estimulada de pacientes hipertensos tratados con captopril pudo responder más al estímulo del ácido cítrico (mayor flujo) que antes de comenzar el tratamiento (Noderfors, 1995) (cuadro 32-16).

El enalapril es otro inhibidor de la ECA, si bien no es más potente que el anterior, debido a que su derivado hidrolizado, el anaprilato, es más activo y de mayor duración, es actualmente el más usado. Tanto el captopril como el enalapril son sustancias que además de disminuir la presión arterial, nos protegen contra la insuficiencia cardíaca que suele seguir al infarto de miocardio de pared anterior.

### Endotelina (ET)

Las endotelinas son sintetizadas por células endoteliales y liberadas hacia ambos polos celulares y por consiguiente, existe endotelina circulante. Su vida media es corta, de alrededor de 4 a 7 minutos, y su concentración

muy baja. Es un potente vasoconstrictor con acción de tipo predominantemente paracrina y en mucho menor grado endocrina. Todas las endotelinas se unen a receptores ligados a la proteína G y por vía de segundos mensajeros estimulan la proteinasa C, siendo ésta la responsable de mediar el efecto mitogénico de la endotelina (como factor de crecimiento) y conducir a la hipertrofia cardíaca y la proliferación de la musculatura vascular.

La ET-1 derivada de la endotelina grande desempeña un papel bastante complejo tanto en la insuficiencia cardíaca, como en el infarto agudo de miocardio (IAM) y la aterosclerosis; es el vasoconstrictor endógeno más potente, aumenta la resistencia periférica, estimula la formación de angiotensina II y provoca hipertrofia del miocardio.

Es importante tener presente que actualmente existen evidencias de que la mayoría de los pacientes que tienen un polimorfismo de la ET-1 y un índice de masa corporal (IMC) mayor de 26 desarrollan hipertensión arterial.

Las propiedades vasoconstrictoras de la ET-1 son mucho más marcadas en los vasos ateroscleróticos debi-

Cuadro 32-16. Se presentan los flujos de saliva total basal (STB), saliva total estimulada (STE), saliva parotídea estimulada (SPE) y saliva submaxilar estimulada (SSE) de 13 mujeres y 11 hombres ( $n = 24$ ) que recibieron captopril (25 mg/día) durante una semana. Se usó test de varianza para medidas repetidas, considerando el día cero como control

	Días		
	0	1	7
STB	0,65 $\pm$ 0,24	0,65 $\pm$ 0,27	0,69 $\pm$ 0,69
STE <sub>1</sub>	1,70 $\pm$ 0,57	1,79 $\pm$ 0,47	1,85 $\pm$ 0,46
SPE <sub>2</sub>	1,51 $\pm$ 0,75	1,44 $\pm$ 0,80	1,68 $\pm$ 0,80*
SSME <sub>2</sub>	1,39 $\pm$ 0,51	1,38 $\pm$ 0,71	1,41 $\pm$ 0,62

Promedio  $\pm$  DS.

$p < 0,05$ .

E<sub>1</sub>: estímulo mecánico con goma de masar.

E<sub>2</sub>: estímulo con ácido cítrico al 3%.

Modificado de Noderfors y col., 1995.



do a que en ellos se perdió la contrarregulación biológica que ejerce el óxido nítrico (NO).

En la saliva mediante un ELISA específico, se puede detectar endotelina grande (Sue Xiang, Clinical Cheystry, 2003) pero nosotros no recomendamos su determinación hasta que puedan establecerse las condiciones de manejo y sea posible evaluar su conveniencia como un marcador bioquímico para el diagnóstico ya que en los ensayos, las concentraciones de ET salivales mostraron un aumento dependiente del tiempo durante el almacenamiento y los autores recomiendan mantener las muestras a  $-80^{\circ}\text{C}$ . También se encontró que la concentración de endotelina grande salival varía con la posición del individuo, sea decúbite o supina.

### Digitálicos

Uno de los problemas más importantes en la práctica médica es el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento tradicional es usar la digital o algún otro glucósido cardíaco cuyas propiedades radican en la aglucona que éstos tienen. Ahora bien, el problema que se presenta radica en el margen de seguridad tan estrecho que tienen estas drogas y su toxicidad puede ser peligrosa para la vida del paciente; por consiguiente, es difícil para el profesional determinar, sobre todo en el paciente semiconsciente, cuánto droga se requiere, ya que una decisión incorrecta puede tener consecuencias desfavorables porque a su vez muchos enfermos reciben simultáneamente diuréticos y hay que pensar que dosis elevadas de digitálicos inhiben la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente de todo el organismo y producen un aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas de  $\text{K}^+$  y por su parte, los diuréticos además de eliminar  $\text{Na}^+$  y  $\text{H}_2\text{O}$  eliminan  $\text{K}^+$  e incrementan de esta manera mucho más la toxicidad. Con la llegada del radioinmunoensayo para evaluar estas drogas en el plasma estos inconvenientes se minimizaron en parte.

En vista de los efectos conocidos de los glucósidos cardíacos, sobre el transporte de electrolitos, y a sabiendas de que ellos son de fácil determinación en saliva, se pensó en usarla para evaluar los posibles cambios.

Kahn y col. en 1967 mientras perfundían un glucósido en gatos descubrieron un aumento llamativo de la excreción de potasio por la glándula submaxilar y que este aumento a su vez era dosis-dependiente y alcanzaba picos muy altos cuando la droga pasaba a ser tóxica para el animal. A sabiendas de que las glándulas de los animales actúan de la misma manera en el ser humano y dada la facilidad de obtención de la muestra, se comenzó a estudiar la saliva total estimulada de pacientes digitalizados comparando los que recibían dosis terapéuticas con los que presentaban signos de toxicidad y los que eran medicados con diuréticos.

Los resultados muestran que los pacientes con toxicidad digitalica poseen un marcado aumento de las concentraciones de potasio y calcio en comparación con los de dosis terapéuticas y los de dosis tóxicas con diuréticos (cuadro 32-17).

Sólo un autor (Ben-Aryeh), al analizar saliva total basal, encuentra aumento en la excreción de sodio; ello podría deberse a que la gran liberación de sodio que provoca la estimulación (recordar que el sodio es proporcional al flujo), halla enmascarado ese aumento en las investigaciones anteriores llevadas a cabo por otros autores que siempre usaron saliva estimulada.

En algunos países ya se está usando este test para detectar la toxicidad digitalica, creemos que no se ha generalizado porque el equipo médico asistencial muchas veces no está familiarizado con las técnicas de recolección de muestra para enviar al laboratorio y éste a su vez no tiene datos controles para comparar. Una precaución a tomar, si requerimos valores de calcio, es realizar la medida lo antes posible para prevenir la precipitación o en su defecto acidificar la muestra.

### ALTERACIONES DIGESTIVAS

#### Esofagitis

Es una disfunción que puede producirse por reflujo gastroesofágico (RGE), patología bastante frecuente de consulta, y en algunos casos conduce a una lesión precancerosa como el esófago de Barrett.

**Cuadro 32-17.** Concentraciones salivales de potasio y calcio en pacientes digitalizados con dosis óptimas, digitalizados más diuréticos, digitalizados con dosis excesivas y aquellos con dosis tóxicas de digitálicos más diuréticos

	$\text{K}^+ (\text{mEq/L})$	$\text{Ca}^{++} (\text{mg/dL})$
Controles	$22.0 \pm 3.1$	$3.00 \pm 0.85$
Digitalizados (dosis terapéutica)	$27.0 \pm 5.0$	$2.95 \pm 0.90$
Digitalizados + diurético	$29.6 \pm 9.4$	$3.72 \pm 1.40$
Digitalizados (dosis tóxicas)	$44.5 \pm 7.0$	$7.68 \pm 3.55$
Digitalizados (dosis tóxicas) + diuréticos	$46.8 \pm 5.3$	$9.05 \pm 1.50$

Media  $\pm$  DS.

Modificado de Wotman y col. N Engl J Med 1971.

La i  
mantie  
agresiv  
Ubique  
al ácid  
desde e  
con la :

Ahor  
te que  
revelan  
hace el

Dijir  
manten  
para m  
defensi

Esta  
aument  
minuir  
(A). Pe  
que est

A sa  
go-sali  
pan me  
pared c  
da por  
y hum  
con má

Es p  
la defe  
mend  
batir" e

a) Cap  
b) Prot  
c) Prot  
d) Fact  
e) Pros

No e  
bajos c  
descen  
(tanto

#### Úlcera

Está  
como l  
por la  
Eicosa  
para m  
reducir  
les da  
cas inc

(AINE  
La r  
ción q  
células  
granul

En l  
son cr  
EGF.

La integridad de la mucosa del tracto digestivo se mantiene a través de un equilibrio entre los factores agresivos (A) y los defensivos o de protección (D). Ubiquémonos en el esófago y pongamos como ejemplo al ácido clorhídrico que llega a esta zona por reflujo desde el estómago, y a los buffers que vienen de la boca con la saliva.

Ahora bien, como se ha demostrado endoscópicamente que la mitad de los pacientes con síntomas de RGE no revelan esofagitis, uno tendría que preguntarse cómo hace el organismo para defenderse.

Dijimos que la integridad era un equilibrio que debe mantenerse; entonces, si aumentan los factores agresivos, para mantener ese equilibrio deben aumentar los factores defensivos (fig. 32-9).

Esta balanza puede desequilibrarse por dos motivos: al aumentar mucho los (A) sin variar los (D) o bien al disminuir los (D) sin necesariamente haber aumentado los (A). Pero es muy importante tener en cuenta el tiempo que estos factores están en contacto con la mucosa.

A sabiendas de que existe un reflejo nervioso, esófago-salival (simpático y parasimpático), en el que participan mecanorreceptores y quimiorreceptores en la propia pared del esófago y que la secreción salival se ve influida por una variedad de factores y mecanismos nerviosos y humorales, nosotros creemos que ella debe cooperar con más de un factor.

Es por ello que para tener un panorama más amplio de la defensa, cuando se aconseje un análisis de saliva, recomendamos solicitar parámetros que contribuyan a "combatir" el RGE y que son:

- a) Capacidad buffer (bicarbonatos, fosfatos y pH) (CB)
- b) Proteínas totales solicitando mucina (M)
- c) Proteínas no mucinógenas (no M)
- d) Factor de crecimiento epidérmico (EGF) y
- e) Prostaglandinas (Pg) (fig. 32-10).

No estaría demás, solicitar "Flujo" ya que algunos trabajos de investigación, han denunciado un significativo descenso de éste, en pacientes con esofagitis por RGE (tanto en estado basal como estimulado).

### Úlceras

Está bien establecido que tanto la prostaglandina E, como la I inhiben la secreción ácida gástrica estimulada por la histamina y gastrina. La prostaglandina E (véase Eicosanoides) se considera un factor muy importante para mantener la integridad de la mucosa gástrica y reducir el contenido de pepsinógeno, es por ello que se les da un valor importante en especial en úlceras gástricas inducidas por drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES).

La reparación de la úlcera es un proceso de cicatrización que se efectúa con la migración y la proliferación de células epiteliales junto con la angiogénesis del tejido de granulación en el fondo y los bordes de la lesión.

En la regulación del daño de las estructuras mucosas son cruciales los factores de crecimiento, en especial el EGF.

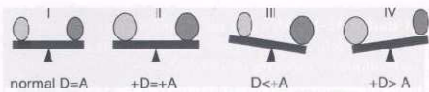


Fig. 32-9. Equilibrio necesario entre los factores agresivos y los defensivos.

Trabajos en los cuales se comparaba el efecto de dos tratamientos diferentes uno con prostaglandina E2 (necloprost) y otro con un bloqueante a receptores de histamina (H2) (ranitidina) revelaron que el primero libera por saliva un 40% más de EGF y simultáneamente la reparación de la úlcera luego de cuatro semanas de tratamiento fue mayor.

Si bien esto no es una demostración que pudiera poner a la glándula salival como principal liberador de sustancias reparadoras ya que la PGE<sub>2</sub> también actúa a nivel local, se pone de manifiesto que obtener concentraciones o "débitos" de sustancia salivales puede tener un valor predictivo de una terapia o como en este caso, aprobar o desaprobado medicamentos.

### *Helicobacter pylori*

Hay muchos métodos disponibles para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. Algunos exigen la endoscopia gastrointestinal superior para tomar el material y realizar el diagnóstico, pero dado que las pruebas son factibles por métodos no invasivos usando el suero, la saliva o la respiración se ha sugerido por su sencillez que estos dos últimos sean los preferiblemente usados.

Si se adoptara esta estrategia como prueba de diagnóstico fiable y rápida, sería ampliamente aceptada tanto por profesionales como pacientes por ser menos cruenta.

En un estudio realizado por Reilly y col. (1997) en 300 pacientes en el que se compararon distintos métodos de detección, se demostró que si se hubiese usado el análisis de sangre, se habrían detectado dos pacientes menos que los diagnosticados positivos por la endoscopia, pero si se hubiera usado el test salival sólo uno de ellos no se habría detectado. No obstante hasta ahora la forma más

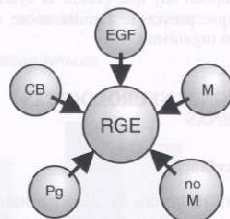


Fig. 32-10. Mecanismos de defensa frente al reflujo gastroesofágico (véase el texto).



**Cuadro 32-18. Métodos más usados para la detección de *Helicobacter pylori*; comparación de sus sensibilidades y especificidades**

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
TEST UREASA en BIOPSIA	91	100
<sup>13</sup> CUBT (aire expirado)	100	100
HELISAL (sangre total)	85	78
HELISAL (suero)	95	70
HELISAL (saliva)	84	70

común para detectarlo es usar el test del aliento <sup>13</sup>C de Urea (<sup>13</sup>CUBT) (cuadro 32-18).

## ALTERACIONES GENÉTICAS

### Síndrome de Down

Con el fin de estudiar las causas de las infecciones respiratorias recurrentes y la salud de los tejidos gingivales (Silness y Løe) en pacientes con síndrome de Down, se realizaron estudios clínicos, sialométricos y sialoquímicos de pacientes institucionalizados y no institucionalizados del mismo estrato social. Llamativamente los resultados muestran que la secreción parotídea (flujo) es casi un 25% mayor en los pacientes que viven con sus familias, en comparación con los institucionalizados; sin embargo, a pesar de que las concentraciones de inmunoglobulinas son inversamente proporcionales al flujo, estos pacientes las tienen elevadas al doble, es decir que alcanzan valores controles y en algunos casos los superan.

En los institucionalizados se detectó una deficiencia en la salud gingival y un aumento de la incidencia de infecciones respiratorias recurrentes.

De acuerdo con estos resultados es posible suponer que el aumento de flujo salival y de manera simultánea el aumento de inmunoglobulinas descargadas en la cavidad bucal de los pacientes no institucionalizados, sea una de las causas principales de la poca incidencia de infecciones, pero tampoco hay que excluir la ayuda y el apoyo psicosocial que provee la familia sobre el estado de defensa de un organismo.

## ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y PSICÓGENAS

### Parálisis encefálicas

En estudios realizados en saliva parotídea estimulada de pacientes con parálisis encefálica con afecciones graves de cabeza y cuello se encontró un marcado descenso del flujo ( $0,16 \pm 0,04$  contra controles  $0,63 \pm 0,09$ ) y una

diferencia de concentraciones en todas las sustancias que varían con él. La ausencia de variaciones bioquímicas de los componentes flujo-independientes hace suponer que la parótida, como glándula en sí, no está afectada y la disminución de flujo se debe al compromiso de los mecanismos perceptivos de la transmisión del estímulo y/o los centros salivatorios.

### Parálisis de Bell

Hay considerables controversias sobre el valor de la descompresión quirúrgica, según la etiología sea isquémica o infecciosa, no obstante existe una considerable cantidad de datos que sugieren que el análisis de la función de la cuerda del tímpano podría determinar el uso de la intervención (Blatt I.M.). Al estudiar unos 100 casos este autor demostró que comparando el flujo salival del lado normal con el lado afectado pueden distinguirse los pacientes con parálisis facial que se recuperaron espontáneamente, de los que pudieran requerir descompresión quirúrgica.

Llevado a la práctica se sugiere medir el flujo de ambas glándulas submaxilares durante más de 10 minutos con estímulos de ácido cítrico al 4% sobre la cara dorsal de la lengua, teniendo la precaución de no contaminar la saliva. Si la medida del lado afectado es un 40% menor que lo normal, puede haber una recuperación completa sin intervención alguna, pero si la disminución es de sólo un 20% no es reversible espontáneamente. Como contrapunto se evalúa la acción de los receptores gustativos: si hay una marcada disminución del sabor del lado afectado el pronóstico es sombrío.

Con estos resultados sialométricos y a sabiendas de que hay un desequilibrio del sistema nervioso autónomo con predominio parasimpático uno se anticiparía a decir que hay cambios en la composición de la saliva derecha e izquierda, pero lo cierto es que hasta ahora no se ha detectado esta variación.

### Trauma

Una variedad de traumatismos y situaciones quirúrgicas pueden interferir en las vías (aférentes y/o eferentes) que innervan las glándulas salivales y provocar efectos marcados en el flujo salival. Muchos fueron los estudios que intentaron correlacionar al flujo y la magnitud de la lesión pero pocos pudieron demostrarlo; nosotros tenemos muy poca experiencia en este tema, sin embargo creemos que hay cambios en la composición de excreción y sería interesante profundizar su estudio.

### Enfermedades psicógenas

Bown en 1970, al efectuar una revisión de la literatura sobre la aplicación de la sialoquímica y la sialometría en enfermedades psicógenas concluye que los pacientes deprimidos secretan mucho menos saliva que los normales, sea saliva total o parotídea, basal o estimulada.

Nuestra experiencia indica que la saliva parotídea no estimulada es la más indicada por presentar menor dispersión de datos. Ella nos indica que los individuos

### Sínd

Es

vece

rizad

acom

del g

tente.

La

quien

aclar

tral, r

sugie

malic

dad e

De

dad l

dios

pensa

sólo

les e

ma p

ment

Fig. 2  
pacien  
comp  
detera

maníaco-depresivos secretan mucho menos saliva en la fase depresiva que en la maníaca; el flujo en estado maníaco difiere poco del normal y por eso se toma muy importante el uso de este método y no de otros que enmascaran la diferencia.

Los pacientes esquizofrénicos tienen flujos superiores al normal, cuando se analiza su composición se encuentran niveles de sodio bastante elevados; algunos autores sugieren que podría deberse a una disminución del transporte de membrana de este ion; nosotros creemos que es sólo debido a que el sodio es directamente proporcional al flujo y al aumentar éste aumenta simultáneamente el sodio.

### Síndrome de la boca ardida (SBA)

Es un trastorno oral con manifestaciones muchas veces dolorosas, principalmente sobre la lengua, caracterizado por la sensación de ardor o quemazón, sin ser acompañada por señales clínicas. Puede tener alteración del gusto, con sabor metálico o amargo bastante persistente.

La relación entre las sensaciones subjetivas de ardor y quemazón con los trastornos gustativos no está todavía aclarada, pero se piensa en un componente de origen central, no obstante los trabajos presentados hasta ahora, que sugieren que un 60% de estos pacientes tienen una anomalía inmunológica y/o un perfil psicológico de ansiedad elevada.

Desde siempre se vinculó este trastorno con la sequedad bucal (hiposaliva o xerostomía), pero muchos estudios no encontraron correlación. Más recientemente se pensó en cambios biofísicos y bioquímicos de la saliva; sólo se comunicó una disminución de las proteínas totales en la saliva total estimulada. Creemos que el problema persiste debido a que no se han caracterizado rigidamente los rasgos de esta patología.

En el cuadro 32-19 se presentan sus posibles causas y eventual manejo clínico:

Se han informado algunos casos de este síndrome en pacientes hipertensos tratados con drogas del tipo inhibidores de la ECA o el enalapril: en los primeros los signos remitieron con la supresión del medicamento y en los segundos al cambiar el enalapril por losartán.

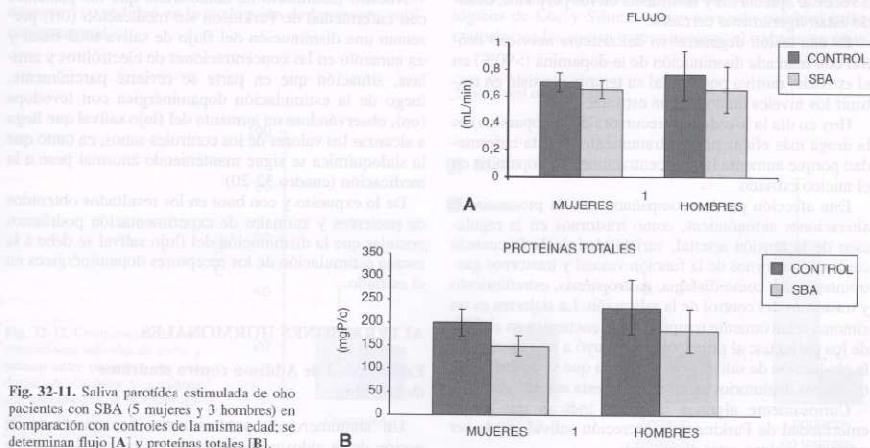
Dado que esta afección se da mayoritariamente en mujeres menopáusicas y en la creencia de ahí se encuentra el error de interpretación de los resultados, nuestro laboratorio estudió la saliva parotídea estimulada de tres pacientes de sexo masculino y cinco de sexo femenino premenopáusicas con manifestaciones subjetivas bien características (fig. 32-11).

Si bien el número de pacientes estudiados fue insuficiente y por ello la dispersión de los datos en algunos casos superó el 20%, difieren de los presentados por otros autores en mujeres menopáusicas, en que no se detectaron cambios significativos en los niveles de flujo ni de proteínas totales, cosa que es bastante habitual que se presente cuando se alcanza el equilibrio hormonal de la menopausia con osteoporosis.

Debido a que la mucina desempeña un papel importante en la salud oral, al lubricar y proteger la mucosa, regulando la aglutinación y la adherencia de los microorganismos y como el ácido siálico es su componente primordial, Tuliki Tammiala (1993) estudió estas propiedades en la saliva total basal y parotídea estimulada y concluye informando no encontrar diferencia ni en "débito" (mg excretado/mL de saliva) ni en corridas electroforéticas en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).

### Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno que aparece a partir de la mitad de la vida o en la vejez, es de curso prolongado y progresivo, no tiene ninguna relación





**Cuadro 32-19. Posibles causas y manejo clínico del ardor bucal**

Causas	Características	Manejo clínico
Menopausia	Síntomas asociados con el climaterio	Terapia hormonal de reemplazo (sólo si es posible)
Afecciones de la mucosa (candidiasis, líquen plano, etc.)	Son bastante variables pero es común que aumente la sensibilidad al comer	Establecer condiciones para el buen tratamiento de la lesión mucosa
Boca seca (patologías autoinmunes, radioterapia y quimioterapia)	Posibles cambios mucosos con alteración del gusto y la sensibilidad al comer	Aumentar el consumo de bebidas, administrar algún sialagogo y/o saliva artificial
Deficiencia nutricional (complejo vitamínico B, cinc, etc.)	Posibles cambios mucosos. Varios sitios de la mucosa afectados	Suplemento vitamínico oral
Lesión de nervios craneales	Son bastante variables pero siempre bilaterales. El ardor decrece con la comida	Control central del dolor con antidepresivos, benzodiazepina, desensibilizantes locales
Efectos medicamentosos	Comenzó con la ingesta del medicamento	Si es posible, cambiar la droga
Prótesis (fija o removible)	Disminución de la dimensión vertical, corrientes galvánicas	Eliminación inmediata de la causa

como suele creerse con la aterosclerosis, traumas o intoxicaciones, aunque algunas veces estas condiciones produzcan manifestaciones clínicas parecidas.

Es fácilmente reconocida por su rigidez y postura inclinada, con lentitud de movimientos y un temblor rítmico de los miembros, que disminuye cuando se ejecuta un movimiento activo; esos temblores que en sus comienzos son asimétricos luego en la fase tardía se vuelven simétricos. Los pacientes presentan hipocinesia general y falta de los pequeños movimientos espontáneos de ajuste de postura tan característicos en el individuo normal. El temblor es generalmente más pronunciado en las manos pero también pueden estar involucradas las piernas, los labios, la lengua y los músculos del cuello y a veces se aprecia muy fácilmente en los párpados, cuando están ligeramente cerrados.

Es una lesión degenerativa del sistema nervioso central con marcada disminución de la dopamina (>90%) en el estriado, motivo por el cual su terapia consiste en restituir los niveles de dopamina estriatal.

Hoy en día la levodopa (precursora de la dopamina) es la droga más eficaz para el tratamiento de esta enfermedad porque aumenta las concentraciones de dopamina en el núcleo estriado.

Esta afección puede acompañarse con la presencia de alteraciones autonómicas, como trastornos en la regulación de la tensión arterial, variabilidad de la frecuencia cardíaca, trastornos de la función vesical y trastornos gastrointestinales como disfagia, gastroparesis, estreñimiento y trastornos del control de la salivación. La sialorrea es un síntoma relativamente temprano y se encuentra en el 70% de los pacientes; al principio se atribuyó a un aumento de la producción de saliva, pero se piensa que se debería a los trastornos deglutorios asociados con esta enfermedad.

Curiosamente algunos informes indican que en la enfermedad de Parkinson la secreción salival puede ser normal o incluso estar disminuida.

Evidencias experimentales sugieren que los ganglios de la base regularían algunas funciones viscerales, habiéndose ya demostrado que la "pars compacta" de la sustancia negra y el estriado son capaces de influir tanto sobre la PA como sobre la FC. Por otro lado, estudios realizados en ratas han demostrado que la dopamina posee un efecto sialagogo que se lleva a cabo mediante dos acciones, una periférica y otra central. Esta última implica la activación de receptores dopaminérgicos estriales y ejerce su acción final a través del sistema nervioso simpático (Pazo J.H.). Los mecanismos periféricos de la dopamina se deberían a la acción directa de ésta sobre receptores dopaminérgicos pero también sobre receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y  $\beta$ -adrenérgicos.

Nuestro laboratorio ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson sin medicación (off) presentan una disminución del flujo de saliva total basal y un aumento en las concentraciones de electrolitos y amilasa, situación que en parte se revierte parcialmente, luego de la estimulación dopaminérgica con levodopa (on), observándose un aumento del flujo salival que llega a alcanzar los valores de los controles sanos, en tanto que la sialoquímica se sigue manteniendo anormal pese a la medicación (cuadro 32-20).

De lo expuesto y con base en los resultados obtenidos de pacientes y animales de experimentación podríamos postular que la disminución del flujo salival se debe a la escasa estimulación de los receptores dopaminérgicos en el estriado.

## ALTERACIONES HORMONALES

### Enfermedad de Addison contra síndrome de Cushing

Un sinnúmero de publicaciones han mostrado la acción de la aldosterona sobre la excreción de sodio y

potas  
ron la  
en la  
de C  
Es  
despi  
ronis  
de di  
aume  
biarc  
Qu  
la re  
un se

## Sínd

La  
ester  
parti  
teron  
refle  
biol  
as fu  
del S  
dema  
cosu

Fig. 3  
centr  
potasi  
droma  
con e  
tados  
troles

**Cuadro 32-20.** Saliva total basal y estimulada con ácido cítrico al 0,01 N en pacientes con síndrome de Parkinson antes y después del efecto de la L-dopa. Los datos expresados son promedios  $\pm$  ES

Saliva total					
Síndrome de Parkinson					
Off		On		Controles	
Basal	Estimulada	Basal	Estimulada	Basal	Estimulada
0,10 $\pm$ 0,014	0,26 $\pm$ 0,038	0,22 $\pm$ 0,024	0,52 $\pm$ 0,082	0,28 $\pm$ 0,023	0,54 $\pm$ 0,094

potasio de las glándulas salivales; Frawley y Thorn fueron los primeros en demostrar los cambios de estos iones en la saliva total estimulada de pacientes con síndrome de Cushing y enfermedad de Addison (fig. 32-12).

Estudios realizados en la saliva de pacientes antes y después de extirpado el tumor que provocaba el aldosteronismo revelan que este líquido no es un buen método de diagnóstico ya que de cinco pacientes observados, tres aumentaron la relación  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pero dos de ellos no cambiaron (fig. 32-13).

Queda demostrado que ni la concentración de sodio, ni la relación  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  son capaces de diferenciar fielmente un pseudoaldosteronismo primario.

### Síndrome de Cushing

La medición de hormonas en saliva, en especial los esteroides, ha cobrado mucho interés en los últimos años, particularmente los esteroides como el cortisol, la aldosterona, la testosterona y la 17-hidroxiprogesterona por reflejar la fracción libre circulante y por ende, la fracción biológicamente activa. En nuestro país estas metodologías fueron desarrolladas por la doctora Liliana Contreras, del Servicio de Endocrinología del Instituto Lanari, que demostró su utilidad en la evaluación de la reserva corticosuprarrenal.

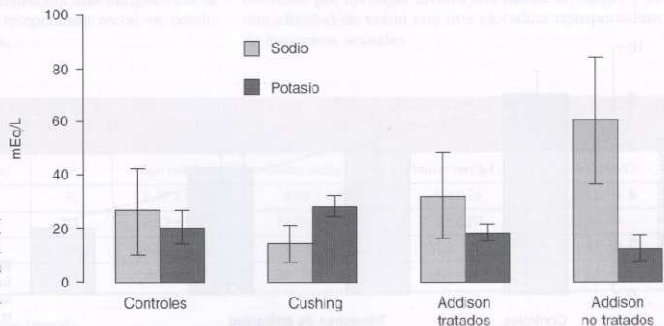
El diagnóstico clínico del síndrome de Cushing desde siempre tuvo dos problemas, el primero debido a la poca sensibilidad de los métodos tradicionales y el segundo, a que todos los signos y síntomas que puedan aportar datos, como la obesidad, la hipertensión arterial y los trastornos del metabolismo como las hiperlipidemias, la diabetes, la hiperuricemia, etc., son hallazgos muy frecuentes que conducen a un cuadro clínico que es un pseudosíndrome de Cushing.

Recientemente Findling y col. en 2001 proponen para el diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing la determinación de cortisol nocturno salival que al parecer discrimina con bastante sensibilidad a los sujetos con síndrome de Cushing de los controles con pesos normales y los obesos con morbilidad asociada y sin ella.

### Embarazo

Una creencia popular y que las mujeres dan por sentada que dice: "cada hijo cuesta un diente". Muchos fueron los estudios realizados para evaluar cambios en la saliva de las mujeres embarazadas y correlacionarlos con el índice cariados-perdidos-obturados pero ninguno pudo comprobar esa afirmación pese a que trabajos epidemiológicos de Løe y Silness hayan revelado cambios inflamatorios en las encías y otros autores, al trabajar en ratas,

Saliva total estimulada



**Fig. 32-12.** Comparación de concentraciones salivales de sodio y potasio entre pacientes con síndrome de Cushing y pacientes con enfermedad de Addison tratados y no tratados, contra controles de la misma edad.



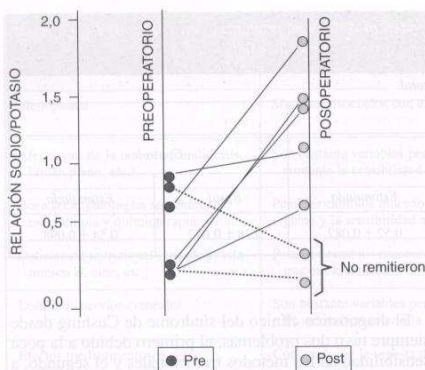


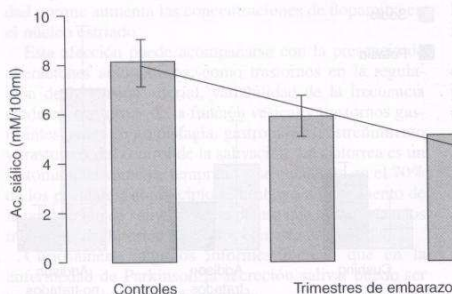
Fig. 32-13. Relación  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  salival, antes y después de la cirugía en la cual se extirpó el tumor causante de la enfermedad. Cada círculo corresponde a un paciente. Modificado de Wotman S y col. (Arch Intern Med 1989).

han demostrado que inyecciones diarias de estradiol aumentan llamativamente el número de caries en estos roedores.

Debe tenerse siempre presente, y mucho más en este tema, lo mencionado por Jenkins: "...los cambios en saliva total coleccionada del piso de la boca para nada son comparables a los obtenidos en la saliva parotídea, basal o estimulada..."

Veamos qué cambios se informaron.

Hugoson presentó en 1972 un estudio longitudinal sobre saliva parotídea basal y estimulada durante el embarazo y el puerperio en el que comunica un descenso del flujo con un aumento significativo de las concentraciones de proteínas, usando como control a las mismas mujeres 8 semanas después del parto. Para nosotros esto es cuestionable porque una mujer en la 8ª semana se encuentra en pleno período de lactancia, momento en el cual se está reacomodando todo el sistema hormonal.



Smith y col. (1976), mediante electroforesis en gel de poliácridamida con saliva parotídea estimulada, encuentran una proteína asociada con el fin del embarazo y el puerperio sin cambios en el flujo ni en las proteínas totales.

Más tarde Laine y col. (1988) que estudiaban la saliva total estimulada en 16 mujeres durante el embarazo y el posparto, informaron una disminución de pH y un aumento de la actividad de peroxidasa en los últimos meses del embarazo sin encontrar cambios en proteína total ni en ácido siálico.

Nuestro laboratorio presentó en 1989 un trabajo de seguimiento bioquímico de la saliva parotídea estimulada antes, durante y después del embarazo, para hallar un descenso estadísticamente significativo de las concentraciones de proteínas totales.

Algunos autores sugieren que esta disminución se debería al descenso de los niveles de glucoproteínas por disminución del ácido siálico y no a cambios en la actividad amilolítica. Nosotros no encontramos cambios en la amilasa, por eso creemos que las variaciones encontradas en algunas fracciones proteicas se deben más a cambios hormonales que a variaciones de concentración en las proteínas totales.

Según Padmanabhan (1978) los niveles de ácido siálico plasmáticos aumentan en forma gradual en el ciclo menstrual y durante el embarazo. Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, en la saliva, este compuesto aumenta en el ciclo pero disminuye con el correr del embarazo (fig. 32-14).

Queda claro que hay una leve disminución en la capacidad buffer y el pH, durante el transcurso del embarazo, y llaman mucho la atención los cambios drásticos que sufren el calcio, el magnesio, los fosfatos, los cloruros, el sodio y el potasio cuando comienza el trabajo de parto. La literatura intenta explicarlos por varios motivos, pero el más convincente es el atribuido al aumento, durante el parto, de las concentraciones de paratohormona y aldosterona sanguínea. Las glándulas submaxilares parecen ser las que más sufren estos cambios (cuadro 32-21).

Téngase presente que el aumento de sodio en las submaxilares debido a que no hay variación de flujo puede ser un efecto primario. Al observar los valores de sodio y calcio del cuadro 32-22, y remontándonos a lo que decíamos al hablar de la estimulación dopaminérgica con levodopa (ver cuadro 32-20), observábase un aumento del flujo salival que llegó a alcanzar los valores de los controles sanos, en tanto que la bioquímica se fue manteniendo normal pese a la modificación (cuadro 32-21).

De lo expuesto y con base en los resultados obtenidos de pacientes y campañas de experimentación podríamos postular que la alteración del flujo salival se debe a la acción estimuladora de los receptores dopaminérgicos de la glándula parotídea.

Fig. 32-14. Obsérvese la caída en forma lineal del ácido siálico de la saliva parotídea estimulada durante todo el período de embarazo.

Cuadro  
tres de  
de mu

Control  
1º trimestre  
2º trimestre  
3º trimestre  
Posparto

Media  $\pm$  E  
\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$

amos e  
importa  
tipo de

**Función**

El co  
conduc  
dad y s  
ser útil

El p  
ciclo m  
de em  
tiempo  
varía d  
mento  
to mad  
del per  
de los

Debi  
no pue  
menstr  
basarse  
detecta  
Uno  
determ  
ciones

Cuadro  
del p

Glándula  
Submaxilar  
Parotídea

Promedio  
Modificado

**Cuadro 32-21.** Valores salinoméricos y sialoquímicos de saliva parotídea estimulada determinada por trimestres desde la confirmación del embarazo hasta dos meses después del parto. Estos datos se comparan con las de mujeres fértiles de la misma edad

	n°	Flujo (mL/min)	pH	Ácido sódico (mM/100 mL)	Proteínas totales (mg/100 mL)	Amilasa (mg maltosa/mL)
Controles	7	0,74 ± 0,18	6,5 ± 0,2	8,19 ± 0,97	203,3 ± 37,1	377,7 ± 99,6
1º trimestre	26	0,86 ± 0,10	6,3 ± 0,1	5,84 ± 0,86	145,6 ± 12,3*	325,6 ± 39,4
2º trimestre	41	0,85 ± 0,08	6,1 ± 0,1	5,04 ± 0,60	142,5 ± 10,6*	252,4 ± 25,8
3º trimestre	40	0,71 ± 0,07	6,0 ± 0,1*	2,69 ± 0,40	118,8 ± 5,9**	274,6 ± 28,3
Posparto	9	0,79 ± 0,13	6,3 ± 0,1	8,07 ± 2,02	127,6 ± 18,1*	207,5 ± 49,6

Media ± ES.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

amos en la introducción, nos daremos cuenta de lo importante que es, al solicitar un informe, saber elegir el tipo de glándula.

#### **Función ovárica**

El conocimiento en profundidad de este tema puede conducirnos a predecir y determinar el período de fertilidad y simultáneamente encontrar marcadores que puedan ser útiles para el control de la natalidad.

El período de fertilidad se define como el tiempo del ciclo menstrual en el cual una mujer probablemente quede embarazada, su duración puede verse afectada por el tiempo de vida de las gametas en su tracto reproductivo; varía de mujer a mujer y de ciclo a ciclo, siendo el elemento central en la reproducción, la descarga del ovocito maduro. Todos los otros fenómenos, como la duración del período de fecundación y el tiempo de supervivencia de los espermatozoides, están subordinados a éste.

Debido a que la ovulación es un acontecimiento que no puede observarse externamente como en el caso de la menstruación, su predicción y determinación deberá basarse en marcadores o indicadores que puedan ser detectados a la distancia.

Uno de los marcadores indirectos más antiguos fue la determinación diaria de la temperatura rectal en condiciones estrictamente basales.

En años recientes la investigación en fisiología reproductiva humana ha producido grandes adelantos en el conocimiento de este tema y ha permitido la identificación de muchos marcadores de fertilidad y predicción del período más fecundo (cuadro 32-23).

Las primeras medidas de esteroides salivales se realizaron en 1960, pero no fueron usadas hasta que Walker, Read y Riad-Fahmy las estandarizaron en 1970.

Estos investigadores desarrollaron ensayos con muestras de saliva para los esteroides gonadales y suprarrenales aplicándolos a una amplia gama de problemas clínicos y de investigación básica como seguimientos de hiperplasia suprarrenal, desarrollo juvenil, función gonadal para el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad, el progreso del embarazo y además como ayuda para el diagnóstico de depresión, para aclarar los mecanismos de conductas agresivas y estrés, y también al evaluar y estudiar los orígenes de la personalidad y el temperamento.

Desde hace mucho tiempo y gracias a su perfecta correlación con los valores plasmáticos la aplicación más usada en este tema es la determinación de la progesterona salival para evaluar la función ovárica. La medida más adecuada para ello sería el estradiol salival, pero desgraciadamente éste es mucho más difícil de medir, probablemente por los bajos niveles circulantes en sangre y su alta afinidad de unión con una globulina transportadora de hormonas sexuales.

**Cuadro 32-22.** Comparación de electrolitos salivales de las glándulas más importantes, antes y 6 días después del parto

Glándula	Período de parto	N°	Flujo (mL/min)	Sodio (mEq/L)	Potasio (mEq/L)	Calcio (mEq/L)
Submaxilar	Preparto	59	0,39 ± 0,04	9,60 ± 2,20	18 ± 0,76	2,6 ± 0,13
	6 días posparto	14	0,32 ± 0,05	14,83 ± 2,14	20 ± 0,80	3,6 ± 0,20
Parotídea	Preparto	59	0,38 ± 0,05	19,22 ± 3,70	22 ± 0,69	2,0 ± 0,10
	6 días posparto	14	0,34 ± 0,05	16,50 ± 3,45	24 ± 0,80	2,2 ± 0,10

Promedio ± ES.

Modificado de Marder y col. (Am J Obstet Gynecol).



**Cuadro 32-23. Parámetros biofísicos y bioquímicos capaces de proporcionar una señal de ovulación. Sin haber incluido las hormonas específicas, nótese la gran cantidad de marcadores que existen en saliva**

Marcadores biofísicos	Expresado en	Señal
Temperatura basal	Recto (rectal interna)	va aumentando
Resistencia eléctrica	Saliva/secreción vaginal	hace pico
Cristalización	¿Moco cervical/saliva?	Helecho
Cambios eléctricos	Superficie corporal	(-) a (+)
Marcadores bioquímicos		
Peroxidasa	Moco cervical/saliva	hace pico/hace pico
Fosfatasa alcalina	Saliva	hace pico
Diaminobencidina peroxidasa	Moco cervical	hace pico
N-acetil- $\beta$ -glucosaminasa	Saliva	hace pico
Arlsulfatasa	Saliva	hace pico
$\beta$ -glucuronidasa	Saliva	hace pico
ClNa	Moco cervical	va aumentando
Fosfatasa	Saliva	hace pico
Glucosa	Moco cervical/saliva	aumenta/aumenta
Ácido siálico	Moco cervical/saliva	baja/aumenta
Proteínas solubles	Moco cervical	disminuye
Mucoglicoproteínas	Moco cervical	aumenta
CA-125	¿Moco cervical/saliva?	¿aumenta/aumenta?
Proteína 24 K	Endometrio	aumenta
Sialoglicoproteína	Endometrio	aumenta

\* Modificado de Martínez AR Int J Fertil 1995.

## Ovulación

Se ha comunicado que durante el ciclo menstrual normal de la mujer el extendido de moco cervical cristaliza en forma de helecho durante la fase proliferativa y aumenta a medida que se acerca el día de la ovulación y decae luego en la fase secretoria (véase cuadro 32-23). Varios investigadores intentaron demostrar esa característica en la saliva, pero Zondek y col. publican en 1959 que no pueden obtenerla; algunos años más tarde Oster lo consigue al agregar a la saliva algunas gotas de solución fisiológica (Cl-Na<sup>+</sup> al 0,9%). De hecho en esa época sale a la venta un portaobjeto con una pequeña lupa para que las mujeres pudieran saber, mediante un frotis de saliva, la fecha aproximada de su ovulación.

Nuestra experiencia es que no existe correlación entre la cristalización en helecho del moco cervical con la de la saliva y por ende con el ciclo; esto se demostró haciendo cristalizar saliva del sexo masculino; cuanto más concentración salina tiene la saliva, mayor es la ramificación de los helechos.

Es cierto que el fenómeno de helecho se asocia con las propiedades fisicoquímicas de los mucopolisacáridos, en los cuales coopera mucho el ácido siálico y también es cierto que la saliva tiene estos componentes pero podrían existir diferencias de cargas eléctricas en esas macromoléculas que no la hacen seguir el mismo camino que el del moco cervical. También se realizaron estudios sobre los cambios en las concentraciones de electrolitos y se halló que mientras el calcio y el sodio bajan, el potasio sube de manera considerable en periodos de ovulación.

Algunas enzimas como la peroxidasa, la fosfatasa alcalina, la arilsulfatasa y la  $\beta$ -glucuronidasa hacen pico que coincide con el período de ovulación (véase cuadro 32-23).

Hoy en día para determinar con exactitud el día de ovulación se usan las concentraciones de hormonas sexuales en la saliva parotídea estimulada, como los estrógenos y la testosterona que hacen pico alrededor del día 15 (Dabbs).

## Función tiroidea

Trabajos realizados con yodo radiactivo mostraron que éste aparece inmediatamente en saliva en una concentración 40 veces mayor que la del plasma debido a que la glándula salival tiene lo que se ha dado en llamar bombas extratiroideas de yodo; por esta causa la excreción de yodo por glándulas salivales se relaciona y en forma inversa con su flujo, siendo más alto en la parótida que en las submaxilares.

Si en realidad la glándula no lo organifica, es decir, no lo transforma en hormona, solo lo capta para luego liberarlo al exterior. ¿Cual será el significado de semejante proceso? Se cree que es un mecanismo de defensa que el organismo usa para cubrir probables periodos de falta de yodo en la ingesta. Pensemos que la glándula lo capta de la sangre, lo libera por medio de la saliva al exterior y ésta por medio de la deglución, lo vuelve al intestino donde nuevamente pasa al torrente circulatorio y si el tiroides no lo requiere, vuelve a ser captado nuevamente por las glándulas salivales; entonces sería interesante

saber si  
función

Schri

recibia

de tiroi

concen

aument

tratami

deos pr

todos l

minuci

Es b

función

de esta

nuida e

bajos

habiéna

fican la

tejido

especie

Nue

nas tirc

inervac

cos, co

coliné

col.), q

ca sobr

Las l

ro o la

corazón

sin em

se ven

tro cas

dosis-r

(eutiroi

pensar

otros e

deas su

an su a

recepte

submaz

Según

recepte

ficados

aument

la acci

produc

saber si el tiroides regula este proceso o si midiendo la función salival se puede evaluar la función tiroidea.

Schneyer y Tanchester informan que un paciente que recibía repetidas dosis de radioyodo para su tratamiento de tirotoxicosis mostraba marcada reducción del flujo y concentración de amilasa en su saliva parotídea con un aumento desmesurado de caries desde el comienzo del tratamiento. Un estudio posterior con pacientes hipotiroideos presenta datos sobre una erosión dental del 80% en todos los pacientes, lo cual también se atribuyó a la disminución del flujo.

Es bien sabido que existe una relación clínica entre la función tiroidea y la actividad nerviosa simpática, estando esta última, aumentada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. Se han realizado muchos trabajos para estudiar el mecanismo de esta relación, habiéndose encontrado que las hormonas tiroideas modifican la respuesta a las catecolaminas según el órgano o tejido y encontrándose también diferencias según la especie estudiada.

Nuestro laboratorio reveló que los niveles de hormonas tiroideas modulan la respuesta salival inducida por la innervación autonómica, se trate de estímulos adrenérgicos, colinérgicos o peptidérgicos (no adrenérgico-no colinérgico) como la sustancia P y el VIP (Tumilasci y col.), que potencian la acción  $\beta$ -adrenérgica y colinérgica sobre la secreción de saliva, pero no la  $\alpha$ -adrenérgica.

Las hormonas tiroideas inducen un aumento del número o la afinidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos tanto en el corazón, como en el adipocito y las glándulas salivales; sin embargo, según otros autores parece ser que también se ven afectados varios procesos intracelulares. En nuestro caso el parecido y el paralelismo entre las curvas dosis-respuesta de los tres lotes de animales estudiados (eutiroideos, hipertiroides e hipotiroideos) nos hacen pensar en un fenómeno posmembrana. Sin embargo, otros estudios de "binding" realizados en ratas hipotiroideas sugieren que, si bien los receptores  $\alpha_2$  y  $\beta$  no varían su afinidad, disminuyen marcadamente el número de receptores sobre la membrana celular de las glándulas submaxilares.

Según algunos autores que estudian otros tejidos, los receptores colinérgicos estarían disminuidos o no modificados. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que el aumento de las hormonas tiroideas circulantes estimula la acción de la metacolina sobre las glándulas salivales y producen un flujo mayor que el de los controles.

Cuando se compara la secreción salival de yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) que fuera administrado para realizar una captación tiroidea, se observa que la eliminación de este elemento por parte de los pacientes hipotiroideos es muy lenta y a las 48 horas todavía les falta eliminar el 40% de lo que se les inyectó, mientras que en el mismo tiempo los hipertiroides ya eliminaron casi todo (cuadro 32-24).

Ahora bien, si analizamos la relación saliva/plasma (casi constante), parece indicar que el mecanismo de concentración de yodo salival no está afectado por los factores que si comprometen la captación de yodo en el tiroides.

### Paratiroides

Muy pocos son los trabajos hallados en la literatura pero coinciden en los cambios que se producen en la salivación. Hace ya veinte años que Weinberger y col. demostraban un aumento de fosfatos y calcio en la saliva de pacientes con hiperparatiroidismo primario. Más tarde Sneider fue un poco más lejos y les administró una infusión de paratohormona a pacientes sanos, para hallar que además existía aumento de proteínas totales en la saliva parotídea no estimulada pero cuando la estimulaba con jugo de limón aumentaban mucho las concentraciones de sodio. Aunque no se hayan encontrado cambios en las concentraciones de potasio—recordar que el mayor intercambio lo realiza una bomba  $Na^+/K^+$  en el conducto estriado—esto igual sugiere que la paratohormona si bien no actúa sobre este transportador, es muy probable que lo haga a nivel de los conductos, en especial sobre los mecanismos de reabsorción.

### AFECCIONES VIRALES

#### HIV

El virus de la inmunodeficiencia humana es el retrovirus responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se han identificado dos tipos, el HIV-1 y el HIV-2, que presentan tasas de transmisión y pronósticos muy diferentes.

Dado que la envoltura del virus es el principal componente para la formación de anticuerpos, las pruebas para detectarlos se basan en la unión de estos anticuerpos con antígenos de la envoltura. Los anticuerpos de HIV están

**Cuadro 32-24.** Concentración de yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) en saliva total estimulada, 24 y 48 horas después de su administración a pacientes hipertiroides, hipotiroideos y eutiroideos. Además se expresa la relación saliva/plasma de este isótopo

		Hipotiroideos	Eutiroideos	Hipertiroides
Relación s/P	24 h	32,11 $\pm$ 8,84	25,78 $\pm$ 2,54	34,26 $\pm$ 5,76
	48 h	36,90 $\pm$ 7,38	24,24 $\pm$ 4,87	13,40 $\pm$ 4,00
Concentración $I^{131}$ (% dosis/L.)	24 h	38,28 $\pm$ 14,77	24,31 $\pm$ 3,78	3,36 $\pm$ 0,62
	48 h	20,17 $\pm$ 8,77	5,42 $\pm$ 1,24	0,58 $\pm$ 0,12



presentes en casi todos los líquidos corporales de los individuos infectados y pueden detectarse con una simple prueba habitual, si bien los costos varían de acuerdo con el líquido a usar y el método necesario. Por lo común se usa el antiIgG, pero como en la saliva los anticuerpos de antígenos virales de clase IgG sólo pueden aparecer de una pequeña síntesis local o de sangre proveniente de úlceras o encías sangrantes, el isotipo de anticuerpo más común, presente en la saliva, es IgA; luego para detectarlo en ella debe incorporarse un antiIgA humano conjugado.

De una u otra manera los anticuerpos de los dos se encuentran tanto en la saliva total como en la parotidea de todos los individuos infectados pero hay que tener presente que la síntesis de anticuerpos en el tracto gastrointestinal es casi siempre independiente de la respuesta del sistema inmune, y por otro lado, puede haber diferentes títulos de anticuerpos y diferentes isotipos en la saliva con respecto a los que posee la sangre.

Allá por el año 1988 Philip Fox junto con un argentino, el doctor Andy Wolff, trataban de comprobar la creencia popular sobre la transmisión oral por medio de la saliva (beso, mate, etc.); demostraron en estudios in vitro que la saliva total o la de distintas glándulas por separado (parótida, submaxilar y sublingual) podía inhibir o retardar la infección del linfocito por acción del HIV-1, y propusieron que esta capacidad podría ser un componente de defensa antiviral importante.

Recientemente se descubrió, pero todavía no está del todo confirmado, que los lactantes poseen una IgA salival antiHIV propia; es por ello que se postula una infección verdadera. Esto es muy importante porque hasta ahora es difícil determinar si el anticuerpo del suero en el recién nacido, llamado "anticuerpo materno" deriva verdaderamente de la madre. Aunque por el momento no se realice en forma sistemática el test de anticuerpos salivales en los lactantes, creemos que no sólo habría que luchar para conseguirlo sino para que sea obligatorio.

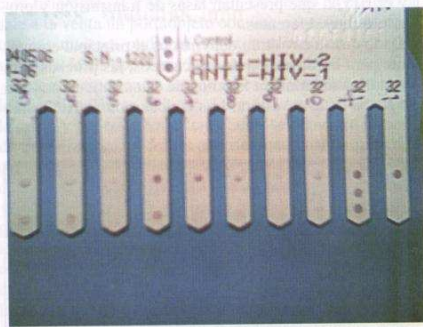


Fig. 32-15. Peine Inmunocomb para la detección de anticuerpos antiHIV 1 y 2. Los dos últimos dientes marcan la positividad o negatividad, respectivamente. El círculo superior marca el grado de siembra, el medio reacción anticuerpo HIV 1 y el inferior HIV 2.

**Metodología:** antes de entrar en el tema veamos los pro y los contra del uso de la saliva como método de diagnóstico.

**Ventajas:** el uso de saliva para la detección del HIV ofrece varias ventajas sobre la sangre; primero porque es un método no invasivo y segundo, como la carga viral es muchísimo más baja que la de sangre, la recolección de las muestras es más segura para los riesgos profesionales, los dispositivos de recolección modernos normalmente son no punzantes, son descartables y pueden usarse particularmente en niños, individuos obesos y en personas cuyas venas no son fácilmente accesibles. Tampoco hay que olvidar que la muestra de sangre en algunos pacientes es difícil de obtener por razones culturales y/o religiosas.

Además, la saliva para diagnóstico, en especial en países subdesarrollados podría ayudar a reducir la infección por el uso de agujas mal esterilizadas. También puede haber disminución de costos porque la recolección de sangre requiere profesionales con entrenamiento; en cambio para la saliva, con los modernos sistemas comerciales (Salivette, Omni-Sal, Saliva Strip, Saliva Card), puede realizarla el propio paciente y de esta manera ser efectuada simultáneamente en grupos numerosos.

Según Major y col. (1991) cuando se compara con el mismo método muestras de saliva y sangre por punción del dedo, la efectividad en la detección de HIV es de un 83,3% para la primera contra un 69% para el segundo; un año después otro investigador, al comparar muestras de saliva y suero con métodos de inmunoensayo (ELISA) competitivos o indirectos (Wellszyme, Abbott), demuestra que la saliva como detector de anticuerpos HIV tiene una sensibilidad del 96,2% y una especificidad del 100%.

**Desventajas:** por un lado, el uso de la saliva como diagnóstico, "por el momento" es inapropiado para estudios que deban mantener el anonimato, aunque esto podría cambiar en el futuro.

También hay que tener presente que la saliva tiene los medios suficientes como para degradar muchas proteínas, entre ellas las inmunoglobulinas, si no se tiene la precaución de adicionarle algunos estabilizantes y mucho cuidado en la cantidad total de inmunoglobulinas para que reaccionen con los anticuerpos específicos y por otro lado bastante precaución en la difusión de métodos y muestras demasiado sencillas para una comprobación casera de esta detección.

**Metodología:** hay varios métodos para detectar los anticuerpos en saliva, los más comunes son el "Saliva Card" y el "Inmuno Comb II". El primero es una tarjeta sensibilizada en la que la saliva se difunde en forma de una cromatografía hasta que ocurre la interacción entre el antígeno y el anticuerpo al HIV. El segundo, un poco más complejo, es un peine plástico que en sus dientes (de a pares) está sensibilizado a los péptidos HIV (p24, p31, gp36, gp41, gp120), capaz de diferenciar anticuerpos del tipo 1 y 2 (fig. 32-15).

En un estudio poblacional tampoco puede excluirse la extracción de líquido gingival o crevicular con el método "Ora-Sure" ya que en él se encuentra gran cantidad de IgG y la determinación es de menor costo.

Estudios sistemáticos sobre componentes orgánicos e inorgánicos de la saliva comunican una disminución del

flujo  
la sali  
nución  
mina  
tracio  
con S  
están  
micro

Patolo  
por la

Ne  
No  
hiper  
síndr  
Pac  
síntor  
riana  
plasm  
emba  
como  
Otr  
dos p  
perif  
gamma  
reuma  
circul  
A/Ro

Herp

Co  
minu  
pes si  
vació  
nógle  
ción  
Sir  
séric  
herpe  
recur  
segui  
en co  
cos.

De  
rrina  
Valin  
com  
an co  
trol d

ENF

La  
ción  
medi  
enfer  
tarlos  
el pr



flujo y un aumento de IgA y sodio en la saliva total. En la saliva parotídea estimulada no se nota tanto la disminución del flujo pero sí el aumento de IgG, sodio, y albúmina y además una marcada disminución de las concentraciones de proteínas totales y potasio. En los pacientes con SIDA los niveles elevados de peroxidasa salival están muy asociados con el aumento de la actividad antimicrobiana.

#### **Patologías glandulares provocadas por la infección por HIV**

Neoplásicas: sarcoma de Kaposi y linfoma parotídeo. No neoplásicas: lesiones linfocitiales benignas, hiperplasia linfóide quística, linfadenopatía parotídea, síndrome seco y síndrome de Sjögren.

Pacientes que presentan disminución de flujo salival, síntomas de xerostomía en ausencia de infección bacteriana, en que la biopsia glandular muestra un infiltrado plasmocitario semejante al síndrome de Sjögren; sin embargo, en este caso predominan los CD8 y no los CD4 como en el síndrome de Sjögren.

Otro grupo (especialmente el de los pacientes infectados por HIV-1) puede presentar cambios en la sangre periférica semejantes al síndrome de Sjögren (SS): hiper-gammaglobulinemia, varios complejos inmunes y factor reumatoideo de las tres gamaglobulinas pero no tienen en circulación como en el síndrome de Sjögren ni antiSS-A/Ro ni antiSS-B/La.

#### **Herpes simple**

Como se sabe, la saliva puede contribuir en parte a disminuir la probabilidad de transmisión infecciosa del herpes simple, atenuarla o simplemente disminuir su reactivación, por medio de sus factores innatos como las inmunoglobulinas con su capacidad de interferir con la infección producida por este virus.

Sin embargo, no fue posible vincular ni los niveles séricos ni los salivales de inmunoglobulina anti-virus del herpes simple (HSV) con el control del herpes labial recurrente ya que los valores, pese a remitir la afección, seguían significativamente elevados por mucho tiempo, en comparación con los sujetos seropositivos asintomáticos.

Debido a que las concentraciones salivales de lactoferrina y ticianato se correlacionan razonablemente Valiman y col. sugieren que se tome estos parámetros como indicadores de defensa ante el virus ya que podrían contribuir aunque más no fuera indirectamente al control de la afección labial crónica.

#### **ENFERMEDAD PERIODONTAL**

La falta de criterio clínico preciso para la cuantificación de la enfermedad periodontal ha conducido a buscar medios alternativos para determinar futuros sitios de enfermedad antes de su diagnóstico clínico y poder tratarlos y por otro lado poder cuantificar fehacientemente el progreso de un tratamiento.

Gracias a la presencia de marcadores en el fluido gingival es que ello ha avanzado y hoy pueden predecirse con bastante exactitud regiones con tejidos que sufren cambios metabólicos. Solo hay que tener presente que muchos de ellos derivan de productos bacterianos o de células huésped y no del proceso en sí, como las endotoxinas, las aminas, los butiratos y un sinnúmero de enzimas y sus inhibidores, como la proteasa similar a la tripsina y las colagenasas bacterianas.

Los más usados para evaluar la enfermedad periodontal o la evolución de su tratamiento son las inmunoglobulinas, las citocinas, la lactoferrina, la lisozima y la colagenasa, mientras que los proteoglicanos y los trazadores de recambio óseo se consideran los biomarcadores más favorables para saber cuándo comienza la resorción ósea. Pese a que se diga lo contrario la osteonectina y la fibronectina no son tan útiles por ser productos del tejido conectivo de baja afinidad.

#### **Líquido gingival**

Los periodoncistas constantemente están buscando medios más precisos de identificar el riesgo de sus pacientes de otra manera que no sea solo por parámetros clínicos rutinarios. Son bien conocidas las limitaciones de los índices clínicos tradicionales al predecir las causas subyacentes a los sucesos involucrados en la destrucción del tejido periodontal; la meta de muchos estudios actuales es la identificación precisa de pacientes que corren bajo y alto riesgo en relación con la actividad de la enfermedad actual y su progresión.

Con este fin se llevaron a cabo los estudios del líquido gingival (GF) debido a que contiene una gran cantidad de células y compuestos químicos. Estos componentes del líquido gingival tienen valor como potenciales marcadores de diagnóstico y pronóstico de salud o enfermedad periodontal.

Hasta el presente existe el debate de si el líquido gingival se reconoce como un trasudado natural o como un exudado inflamatorio, pero creemos que eso no tiene por qué influir sobre la decisión de su uso; lo cierto es que la recolección de este líquido, al igual que la de la saliva, es no invasiva: el líquido se recoge de sitios bien específicos, es fácil de obtener y, como veremos más adelante, contiene diferentes sustancias para evaluar el estado de enfermedad de los tejidos blandos subyacentes. Se puede obtener, de acuerdo siempre con el análisis a realizar, por varios medios como succión con aguja y jeringa, capilares o por absorción en papel, pero siempre se prefieren las tiras del papel de filtro por su fácil acceso al lugar de recolección y cómodo transporte y almacenaje. Para medir metabolitos del tejido conectivo es común la recolección en capilares de vidrio, evitando así posibles uniones de estas sustancias con las fibras del papel.

#### **Clasificación de marcadores en el líquido gingival**

Se reconoce en general que el líquido gingival está constituido por una variedad de sustancias provenientes de distintas fuentes como factores derivados de la sangre, de células inflamatorias (huésped) y de la placa microbiana.



**Cuadro 32-25. Sustancias propias y productos de células huésped encontradas en el líquido gingival**

Proviene de:	En FG se dosa:
1. Tejidos inflamatorios	a) Proteoglicanos b) Colágeno
2. Placa microbiana	a) Endotoxinas b) Enzimas c) Productos finales del metabolismo
3. Células huésped	a) Enzimas leucocitarias b) Lisozoma c) Lactoferrina d) Mieloperoxidasa
4. Factores de respuesta inmune	a) Inmunoglobulinas b) Complemento c) Eicosanoides d) Citocinas

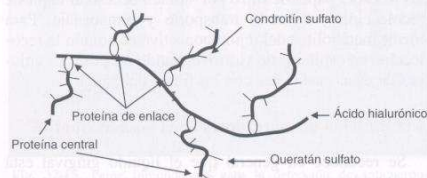
Modificado de Embury y Waddington.

Antes de continuar quisiera hacer una salvedad para cuando se lean artículos de este tema, no todos los modelos que presenta la literatura se han basado en el ser humano y existen grandes diferencias según la especie usada; por eso muchas veces se obtienen datos inconsistentes en los pacientes (cuadro 32-25).

### 1. Marcadores provenientes de tejidos dañados

La identificación en el líquido gingival de componentes específicos del tejido periodontal dañado representa el camino más valioso para cuantificar la destrucción del tejido.

El deterioro de la matriz extracelular es una consecuencia natural ante un proceso de enfermedad y es el resultado de una actividad catabólica específica del tejido, disparada como mecanismo de defensa ante el agente invasor. Por ello, durante las dos últimas décadas se ha incrementado la investigación sobre los componentes de la matriz extracelular de los tejidos epiteliales y conectivos de la encía, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar. La matriz, tanto de los tejidos mineralizados como de los no mineralizados, está compuesta por colágeno, proteoglicanos y una infinidad de proteínas

**Fig. 32-16.** Representación esquemática de la estructura de una porción de proteoglicano.

estructurales conjugadas que son de gran interés para el estomatólogo, por encontrarse en el líquido gingival de una gran variedad de patologías.

### a) Proteoglicanos

Estas macromoléculas representan los componentes más importantes de la matriz extracelular. Desde el punto de vista estructural los proteoglicanos están compuestos por una proteína específica central a la cual se le unen covalentemente una o más cadenas de glucosaminoglicanos que antes eran llamados mucopolisacáridos. Los glucosaminoglicanos son polímeros lineales de alto peso molecular, constituidos por una sucesión de unidades de disacáridos. Estos disacáridos están formados por una amino-azúcar (glucosamina o galactosamina) y ácido urónico. Además, suelen presentar grupos sulfatos. El grupo carboxilo del ácido urónico y los grupos sulfatos confieren a los glucosaminoglicanos una carga negativa (cuadro 32-26).

Veamos un ejemplo: en el sistema de grupo sanguíneo ABO los oligosacáridos de membrana de los glóbulos rojos son los responsables de conferir la especificidad. Si la unidad terminal tiene N-acetil-galactosamina es del grupo A, si tiene galactosa es del grupo B y si no tiene ninguna de las dos es del grupo O.

En muchos casos los proteoglicanos se "anclan", por un extremo de la cadena polipeptídica, sobre un tallo central de ácido hialurónico a través de una proteína de enlace (fig. 32-16).

Un proteoglicano de interés en este tema está constituido por un péptido unido al condroitín 4-sulfato (C4S). Su presencia se asocia con la actividad metabólica de los tejidos periodontales profundos, los unidos al hueso alveolar, pero es necesario saber que una cantidad considerable de este proteoglicano en el líquido gingival (niveles basales) pertenece a los tejidos constitutivos normales del periodonto; por ello, para el diagnóstico los valores

**Cuadro 32-26.** En este cuadro se indican los mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAG) de importancia biológica y sus monómeros estructurales constitutivos

GAG	Monómero estructural
Ácido hialurónico	Disacárido formado por ácido diacetil glucurónico y N-acetil-D-glucosamina
Condroitín sulfato	Disacárido formado por ácido diacetil glucurónico y N-acetil-D-galactosamina
Dermatán sulfato	Ácido L-idurónico y N-acetil-D-galactosamina
Queratán sulfato	D-galactosa y N-acetil-D-glucosamina (no posee ácido urónico)
Heparina	Ácido urónico y glucosamina

obtenidos bastante

Algo q  
do gingiv  
caría la p  
dentro de

Al-Ba  
policlona  
no y por  
demostr  
específic  
Los antic  
oglicano  
hueso al  
importan  
C4S es e

b) Colá  
y drogas.

Otras pr

Un inf  
tes en la  
nectina (I  
y II con

Nosot  
sialoprot  
paciente  
na si se  
sanos, a  
agrava la  
son pro  
tema par  
dores de

### 2. Marca

Dado  
todo cor  
cuales s  
etiología  
pueden  
activida

### a) Endo

Son m  
lipídica  
dica; se  
celular  
molécul  
val mue  
con el g  
clínicos  
bacteria  
resulta  
Más aú  
vitro, in  
por ello  
tico (vé

obtenidos del paciente hay que compararlos con un *pool* bastante grande de controles.

Algo que nos llamó la atención es que el C4S del líquido gingival es resistente a una condroitinasa, lo cual indicaría la presencia de un factor inhibitorio de esta enzima dentro de este líquido.

Al-Bayaty consiguió en 1991 una serie de anticuerpos policlonales anti-proteoglicanos de hueso alveolar humano y por medio de un ensayo inmunoenzimático (ELISA) demostró que eran similares a los del líquido gingival y específicamente a los de sitios con periodontitis crónica. Los anticuerpos no tuvieron reacción cruzada con proteoglicanos de cartilago humano o bovino ni con la del hueso alveolar de conejo. Éste es un hallazgo muy importante porque sugiere además que el proteoglicano-C4S es específico de la especie.

*b) Colágenos (véase en Monitoreo de sustancias y drogas: colagenasas)*

#### Otras proteínas del tejido conectivo

Un informe preliminar sobre ciertas moléculas presentes en la enfermedad periodontal presentaba a la osteonectina (glucoproteína fosforilada) y a las sialoproteínas I y II como buenos trazadores de recambio óseo.

Nosotros podríamos asegurar que ninguna de las dos sialoproteínas están presentes en el líquido gingival de pacientes con patologías peridentales pero la osteonectina sí se encuentra en el líquido gingival de individuos sanos, aumentando progresivamente a medida que se agrava la enfermedad periodontal. Si bien estos hallazgos son promisorios, creemos que hay que investigar más el tema para considerar a estas glucoproteínas como marcadores de patologías periodontales.

## 2. Marcadores de placa microbiana

Dado que la enfermedad periodontal se asocia sobre todo con la presencia de ciertas bacterias específicas –las cuales son reconocidas como agentes principales de su etiología– es evidente que los factores derivados de ellas pueden emplearse como indicadores de su presencia y su actividad metabólica.

#### a) Endotoxinas o lipopolisacáridos

Son moléculas complejas constituidas por una porción lipídica (ácidos grasos modificados) y una porción glucídica; se encuentran en la pared externa de la membrana celular de bacterias gramnegativas. Los niveles de estas moléculas (endotoxinas bacterianas) en el líquido gingival muestran una correlación positiva bastante moderada con el grado de inflamación gingival y con los estudios clínicos e histológicos, por relacionarse con el número de bacterias gramnegativas que existe en la zona, por lo cual resulta importante su cuantificación como marcadores. Más aún, estas sustancias son altamente tóxicas e in vitro, inducen a las colagenasas a realizar resorción ósea, por ello hay que tenerlas muy en cuenta para el diagnóstico (véase Drogas y sustancias).

Los lipopolisacáridos varían en su estructura según el tipo de fuente bacteriana de donde provienen. Por ejemplo, los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* contienen como componentes lipídicos mayoritarios los ácidos 3-HO-decanoico y 3-HO-15 metil hexadecanoico. Es importante tener en cuenta que existe especificidad en la composición lipídica de cada lipopolisacárido según el tipo de fuente bacteriana, ya que las reacciones adversas que provocan los lipopolisacáridos se atribuyen a su porción lipídica. Un ejemplo de esto y de la utilidad del dosaje de lipopolisacáridos como marcadores de patologías periodontales es el hecho de que se ha demostrado que los pacientes con periodontitis juvenil localizada tienen aumentados los niveles de anticuerpos de los lipopolisacáridos de *Actinobacillus actinomycescomitans*.

#### b) Enzimas bacterianas

La invasión de bacterias en el periodonto y en particular su habilidad de penetrar en el tejido sano es controvertida. Sin embargo, es claro que el espectro enzimático provisto por las bacterias bucales tiene muchas consecuencias en los cambios patológicos. De toda la amplia gama de enzimas que existen sólo las proteasas han sido profusamente estudiadas. De éstas, las más ampliamente caracterizadas son una proteasa similar a la tripsina de *Porphyromonas gingivalis* y de *Treponema denticola* y una colagenasa vinculada a *Clostridium histolyticum* y *Streptococcus mutans*.

Las proteasas bacterianas son generalmente endopeptidasas y el dosaje de ellas constituye la base del test diagnóstico L-BAPNA, el cual usa como sustrato N-benzoyl-DL-arginina-2-naftilamina.

A esta altura es importante recordar que la cantidad de cada enzima bacteriana en el líquido gingival es proporcional a los niveles de bacterias que los producen y a la gravedad de la lesión. También debe considerarse el tipo de proteasa bacteriana detectada en la muestra de líquido gingival para saber qué tipo de microorganismo hay.

Otras enzimas bacterianas potencialmente involucradas en la destrucción del tejido gingival y periodontal son las hialuronidasas, enzimas que hidrolizan el ácido hialurónico que compone los diferentes proteoglicanos (véase Proteoglicanos). Cuando se evalúan los niveles de estas enzimas, y antes de arriesgar un diagnóstico, hay que tener precaución para diferenciar la hialuronidasa de origen bacteriano de la hialuronidasa común de los mamíferos. Sin embargo, contribuye a realizar un diagnóstico específico el hecho de que ambas hialuronidasas tienen distintos pH óptimos, diferentes mecanismos de acción y distintos tipos de eliminación.

#### c) Metabolitos

Entre los productos finales del metabolismo microbiano y de interés en este tema se encuentran los butiratos, los propionatos las poliaminas y el ácido sulfhídrico.

Existen estudios que muestran que el desarrollo de gingivitis y periodontitis se correlaciona con la presencia de bacterias productoras de butiratos y propionatos, pro-



ductos finales del catabolismo de hidratos de carbono y lípidos en las bacterias.

Las poliaminas (putresina, espermidina y espermina) son productos metabólicos de células locales o de bacterias de la biopelícula de placa dental. Sin embargo, la cadaverina (otra poliamina) se produce sólo por acción de las células bacterianas. Varios estudios muestran la correlación entre poliaminas y gingivitis pero sólo uno reveló que la putresina, la espermidina y la espermina son características del índice gingival 1 y 2 del test de Silness J. y Löe H.

Con respecto al ácido fluorhídrico como marcador de patología periodontal existen estudios que evidencian una correlación entre el grado de inflamación y la capacidad del líquido gingival en generar ácido sulfhídrico, que puede tenerse en cuenta.

### 3. Marcadores provenientes de las células huésped

La mayor cantidad de células que aparecen en los tejidos blandos bucales, como defensa ante un proceso inflamatorio, son los leucocitos, siendo los polimorfonucleares (PMN) los cuantitativamente más importantes por representar un 95 a 98% del total de leucocitos. Por lo tanto, evaluar la cantidad de ellos —o los compuestos químicos liberados como consecuencia de su ruptura en el surco gingival— representa un marcador de inflamación bastante útil y de hecho varios estudios indican relación directa entre la cantidad de PMN en el líquido gingival y el grado de gingivitis experimental.

#### a) Enzimas leucocitarias

La gran producción de enzimas hidrolíticas por parte de los PMN como la hidrolasa ácida, la proteasa neutra y varios agentes antibacterianos causa la destrucción de las bacterias. Estas sustancias aparecen debido a la interacción de los PMN con algunos componentes del líquido gingival que provocan la degranulación de las células, liberando su contenido a la bolsa.

Ellas son: fosfatasa ácida y alcalina (véase Trazadores de recambio óseo), proteasas y enzimas involucradas en la degradación de glucoproteínas. Debido a que aparecen como respuesta de los PMN ante el estado inflamatorio su cuantificación en el líquido gingival nos da idea del grado del proceso.

Como las dos primeras se tratan en el apartado Trazadores de recambio óseo, vamos a detenernos un poco en las dos últimas:

**Proteasas:** en el líquido gingival se ha descubierto una amplia gama de enzimas proteolíticas, y muchas de ellas son aportadas por las células huésped pero, como se vio con anterioridad, no cabe excluir en este sentido el aporte bacteriano.

Se ha descrito que durante un período de gingivitis experimental un tipo de proteasa cuyo nivel de actividad muestra una alta correlación con los signos clínicos y la profundidad de bolsa de esta patología es la cathepsina D.

**Elastasa:** es una endopeptidasa proveniente de los PMN que también hay que tener en cuenta; degrada colágeno y sustratos no colágenos. En las gingivitis experi-

mentales se observó el incremento de la actividad de esta enzima y luego de un mes de correcto cepillado dentario esta actividad enzimática retornó a valores normales.

Pero sin lugar a duda, debido a la importancia del colágeno en la integridad del tejido periodontal, las collagenasas del líquido gingival son las enzimas proteolíticas más estudiadas. Varios informes han revelado proporcionalidad directa entre los niveles de collagenasa del líquido gingival y la gravedad de la enfermedad periodontal. Su importancia se incrementó desde que Golub y col. demostraron que esta enzima se correlacionaba mucho más con la profundidad de bolsa que con los niveles de inflamación.

Si bien hay muchos trabajos realizados para caracterizar enzimas proteolíticas de las células huésped, estudios basados en el uso de pépticos sintéticos, no hay que dejar de pensar en que algunas de estas actividades corresponden a enzimas bacterianas. No obstante, lo interesante es que existe una correlación entre la actividad de las proteasas y la inflamación gingival y periodontal. Siempre hay que recordar que estas enzimas reaccionan con colágenos naturales de los tejidos que nos interesan, pero también con proteínas similares al colágeno que pueden estar presentes en el tejido periodontal.

No obstante, al poner en la balanza la facilidad con que puede detectarse la actividad de las proteasas y los datos que aportan, pensamos que son marcadores de diagnóstico sumamente interesantes.

**Enzimas involucradas en la degradación de glucoproteínas:** dado que ellas son moléculas que contienen una porción glucídica asociada con una proteína en su degradación intervienen, además de las proteasas, diferentes enzimas que cortan uniones glucosídicas, como galactosidasas, glucuronidasas y otras. Estudios realizados por Lamster en 1991 muestran que los valores de  $\beta$ -galactosidasa en líquido gingival mantienen una alta correlación con la enfermedad periodontal. También se comprobó en un estudio preliminar que las concentraciones de  $\beta$ -glucuronidasa comienzan a aumentar entre la 2ª y la 4ª semana de inicio de la inflamación.

**Enzimas asociadas con la destrucción del tejido:** dos marcadores enzimáticos asociados con la muerte celular son las enzimas aspartatoaminotransferasa (AST), conocida antiguamente como TGO, y lactato dehidrogenasa, enzimas ampliamente utilizadas como marcadores del infarto del miocardio. Existen estudios que señalan una correlación positiva entre la actividad de la aspartatoaminotransferasa y la pérdida del ligamento periodontal, siendo de 600 a 800 UI en los sitios activos de la enfermedad y de 400 a 500 UI en los inactivos.

#### b) Lisozima (véase Monitoreo de sustancias y drogas)

Es una enzima que se encuentra en la saliva, las lágrimas y las secreciones mucosas y gástricas; también está presente en los gránulos de los PMN. Corta las uniones glucosídicas  $\beta$ -1-4 de los proteoglicanos de la pared bacteriana y por ello se considera un agente bactericida.

Existe controversia con respecto a considerarla como un marcador de enfermedad periodontal dado que diferentes autores han demostrado que los niveles de esta enzima se incrementan o no varían en distintos modelos



experimentales. Es precisamente esta diferencia en los modelos de estudio utilizados lo que puede originar estos resultados disímiles, por lo cual no cabe excluir el potencial uso del dosaje de la lisozima como marcador.

#### c) Lactoferrina (véase Monitoreo de sustancias y drogas)

Es un agente antimicrobiano que se encuentra en los mismos lugares que la lisozima. Las propiedades antibacterianas son debidas a su alta afinidad por hierro, anulado de esta manera el crecimiento bacteriano por falta de ese elemento. Ella muestra buena correlación con los índices clínicos que manifiestan la proliferación de los PMN, su concentración está elevada al doble en sitios donde hay gingivitis, periodontitis, y periodontitis juvenil localizada o sea, a diferencia de la anterior, este compuesto, puede ser un buen índice de diagnóstico.

#### d) Mieloperoxidasa

Es una enzima proveniente de los gránulos de PMN y ha mostrado una buena correlación con las respuestas inflamatorias.

### 4. Factores de respuesta inmunológica

La mayoría de las reacciones involucradas en la inmunidad están estrictamente relacionadas con la respuesta inflamatoria. Algunas de las moléculas que participan en estas reacciones —y de interés como potenciales marcadores de la actividad del tejido periodontal— se describen en los siguientes ítems:

#### a) Inmunoglobulinas

El suero es responsable de proporcionarle al líquido gingival la mayor cantidad de inmunoglobulinas, por ende, los niveles de IgA, IgG, e IgM en ambos líquidos son similares (no así en la saliva).

El contenido de IgG desempeña como papel fundamental la defensa de la cavidad oral y puede ser un medio valioso para identificar las diferentes formas de enfermedades periodontales. La periodontitis juvenil se asocia de manera tradicional, desde hace muchos años, con elevados niveles plasmáticos de anticuerpos anti-*Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Más recientemente se ha demostrado que también los niveles séricos de estos anticuerpos junto con IgG anti-*Porphyromonas gingivalis* se presentan en la periodontitis de jóvenes y adultos, lo que indica la presencia de ambos microorganismos en las diferentes formas de periodontitis.

Mediante el empleo de anticuerpos monoclonales se detectaron mayores niveles de IgG1 e IgG4 en el líquido gingival proveniente de sitios activos en comparación con el líquido gingival proveniente de sitios sanos o estables. Aunque algunos de los anticuerpos utilizados en este trabajo no fueron altamente específicos, lo cierto es que el nivel de IgG4 se relaciona directamente con el grado de enfermedad que presenta el sitio de donde proviene el líquido gingival analizado.

#### b) Complemento

El sistema del complemento está formado por un conjunto de proteínas del plasma que participan en un mecanismo de defensa del organismo, fagocitando o destruyendo células invasoras. Por lo general son proenzimas que actúan por reacción en cadena. Se reconocen dos vías de activación del sistema de complemento, las cuales están íntimamente relacionadas: la vía normal, que elimina células y bacterias en presencia de complejo antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa que para el mismo fin no requiere un complejo inmune, sino que su activación depende de macromoléculas de superficie de microorganismos (polisacáridos, lipopolisacáridos).

Las dos vías comprenden la acción de diferentes glucoproteínas que se enumeran de C1 a C9. La vía normal incluye los componentes 1, 2 y 4 exclusivamente, mientras que el C3 es compartido por las dos vías. Dado que la activación del complemento a través de cualquiera de las dos vías ocurre mediante el clivaje de C3 a C3c, generalmente se evalúan los niveles de C3c como índice de la actividad de complemento.

El líquido gingival presenta un sistema de complemento similar al descrito en el párrafo anterior para el suero. Este sistema de complemento del líquido gingival es funcional y se activa mediante las dos vías ya mencionadas.

Usando un modelo de gingivitis experimental se detectó que los niveles de conversión de C3 a C3c en el líquido gingival de tejidos inflamados son más elevados que los del líquido gingival de tejidos sanos, y además se observó una disminución en la conversión de C3 en C3c cuando se produjo la reparación del tejido dañado.

#### c) Eicosanoides

Son compuestos altamente bioactivos, provenientes de ácidos grasos poliinsaturados. En el ser humano la mayoría de los eicosanoides se sintetiza a partir del ácido araquidónico, el cual proviene de los fosfoglicéridos de membrana por acción de la fosfolipasa A2 o de los diacilglicerol por acción de la diacilglicerol lipasa.

A partir del ácido araquidónico se obtienen principalmente prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT); las primeras se sintetizan a través de la vía que incluye el complejo enzimático de la prostaglandina sintetasa, complejo enzimático que contiene como componente a la ciclooxigenasa. Existe una amplia variedad de prostaglandinas, pero sólo se ha informado que la E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) se encuentra en el líquido gingival de pacientes con periodontitis juvenil y adulta, y mantiene una correlación bastante importante con la pérdida de ligamento periodontal y la resorción ósea de la cresta; por ello, su aumento en el líquido gingival se considera como un arma potencial para el diagnóstico.

Por otro lado los LT se forman por acción de la lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico y, al igual que las PG, los hay de varios tipos, pero las evidencias indican que el LTB<sub>4</sub> es el que mejor se detecta en el líquido gingival y sus valores aumentan cuanto más profunda es la inflamación del tejido periodontal (fig. 32-17).



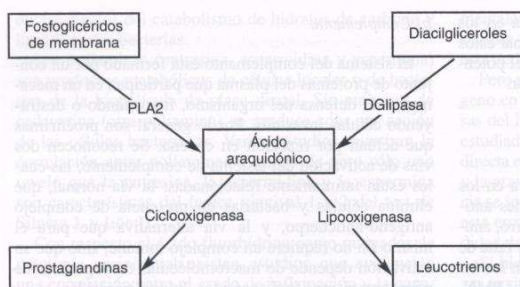


Fig. 32-17. Metabolismo de los eicosanoides.

### d) Citocinas

Son proteínas solubles producidas principalmente por los linfocitos y los monocitos en respuesta a la lesión tisular y como un mecanismo de defensa. No obstante corresponde señalar que hay otras células, productoras de este tipo, entre las más comunes de las cuales cabe mencionar a las interleucinas (IL1, IL2, IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

El estudio de las citocinas es actualmente un área muy compleja de la biología celular y no es nuestra intención volcarla en este libro. No obstante, puede ser de interés comentar algunos trabajos relacionados con la cuantificación de citocinas en tejidos periodontales inflamados. Así, por ejemplo, existen trabajos en los que se describe que en el líquido gingival de sitios inflamados el contenido de IL1 —una citocina también producida por macrófagos, fibroblastos y células endoteliales— es mayor que en el líquido gingival de lugares con tejidos sanos. Con el desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos y de inmunoensayos altamente sensibles basados en el empleo de estos anticuerpos se ha podido determinar el tipo de IL cuyos niveles varían en el líquido gingival proveniente de áreas inflamadas. Así se demostró que en el líquido gingival de los sitios de destrucción activa de los tejidos, en particular la concentración de interleucina 1  $\beta$ , es la más elevada.

Una correlación similar también se observó entre los niveles de TNF- $\alpha$  en el líquido gingival y el grado de daño del área de la que proviene este líquido.

### Trazadores de recambio óseo

Tanto el implantólogo como el ortodoncista deberán conocer muy bien el terreno en el que van a trabajar, uno porque va a colocar un cuerpo extraño y el otro porque querrá saber cómo reaccionará el tejido ante una fuerza determinada.

Unos y otros se basaran en estudios radiológicos pero éstos no dicen mucho sobre la masa ósea ni el estado de calcificación. Lo primero que hicieron los implantólogos fue contemplar algunos criterios clínicos (diabetes, osteoporosis, parodontosis, etc.) y de biocompatibilidad.

Debido a que los maxilares no están fuera de la unidad funcional ósea del cuerpo humano se comenzó a tener en cuenta, antes de empezar un trabajo de envergadura, la

densidad ósea (densitometría = g/cm<sup>3</sup>) aunque más no sea, de alguna parte del cuerpo, esto sería un parámetro que indica cuán “denso” es el hueso, pero no está muy claro aún si es un buen parámetro, ya que refleja por un lado algo que pasó hace tiempo y por otro no dice nada de la calidad y la resistencia que puede soportar. Un buen ejemplo sería un juego de loza de muy buena calidad y por ello “muy compacto” que cuanto más densos más fácil es que se rompa.

La idea sería tener un parámetro de los niveles de formación y resorción ósea actual que se consiguiera por un método bastante cruento, la histomorfometría. Sin llegar a esto, lo que nosotros tendríamos que encontrar y poder medir serían sustancias que fabriquen o liberen los osteoblastos y los osteoclastos mientras estén trabajando y nos serían muy útil, siempre que se cumplan ciertos requisitos: a) ser lo más específico posible del hueso, b) que tengan una vida media larga y c) que no se clarifique, es decir, que no se eliminen por muchos lugares.

Sustancias de este tipo son los llamados marcadores bioquímicos de remodelado o marcadores de recambio óseo, que los hay de formación y resorción (cuadro 32-27).

Ellos aparecen en varios líquidos corporales: sangre, orina, saliva y líquido gingival. Los valores de estas sustancias son muy útiles tanto en la evaluación clínica para predecir un riesgo como para monitorear respuestas terapéuticas ya que detectan cambios rápidos (3 meses) en comparación con la densitometría ósea que para detectar los mismos requiere más de dos años.

Tampoco es lícito pensar que son la gran solución, ya que hasta la fecha no existe el marcador ideal, que se correlacione perfectamente con la histomorfometría, ni que sea lo suficientemente específico y que a su vez tenga una vida media suficientemente larga y no sea metabolizado por el organismo.

Cuadro 32-27. Principales trazadores de formación y resorción ósea

Formación	Resorción
Fosfatasa alcalina Osteocalcina Pro péptido de colágeno de tipo I Hidroxirolina	Piridinolina N y C telopéptidos Fosfatasa ácido tartrato-resistente

La  
del Pe  
servir  
de qu  
la efe  
cabe  
yacen  
en est  
bleme

Fosfa

Es  
se pu  
ción  
está p  
nas b

Fosfa

Se  
inflar  
asoci  
gival  
alveo

Pirid

Est  
no se

Deso

Es  
colág  
los ca  
geno  
el líq  
tras d  
vitis

Hidr

Cc  
estru  
da en  
camb  
cació  
hidro  
de re  
co. N  
algun  
to cu  
Ha  
del h  
val d  
cirug  
ratas  
exper  
Po  
menc



La medida de volumen del líquido gingival por medio del Peritron 6000 (aparato comercial para este fin) puede servir para detectar problemas gingivo-periodontales antes de que sean visibles clínicamente y también para controlar la efectividad de un tratamiento, pero de ninguna manera cabe afirmar qué es lo que está pasando en el hueso subyacente (Kleinberg y col.). Para ello deberíamos detectar en este líquido los marcadores de recambio, pero lamentablemente no todos reflejan cambios significativos.

### **Fosfatasa ácida**

Es un marcador reconocido de la actividad lisosómica; se puede medir fácilmente, pero parece no tener correlación con la enfermedad periodontal debido a que también está presente en células epiteliales descamadas y en algunas bacterias de la cavidad oral.

### **Fosfatasa alcalina**

Se correlaciona bastante bien con diferentes grados de inflamación y debido a que su concentración en suero se asocia con enfermedad ósea, su elevación en líquido gingival bien podría reflejar cambios localizados en el hueso alveolar.

### **Pidinolina**

Está presente en hueso y cartílago; por ello su dosaje no se recomienda para evaluar cambios óseos solamente.

### **Desoxipiridinolina**

Es específica de hueso y dentina; está presente en el colágeno maduro y estudios realizados en animales, en los cuales se empleó antisuero de la cadena  $\alpha 1$  de colágeno de tipo I, revelaron la presencia de N-propéptido en el líquido gingival con cantidades más elevadas en muestras de lugares con periodontitis que en sitios con gingivitis solamente.

### **Hidroxiprolina**

Como se sabe, el colágeno representa la proteína estructural más importante del periodonto pero su medida en el líquido gingival, como marcador potencial de cambios en él, es bastante cuestionable. Para su cuantificación sería mucho más importante la determinación de hidroxiprolina pero como es un método bastante difícil de realizar, la debemos excluir como elemento diagnóstico. No obstante para ser objetivos corresponde decir que algunos autores han encontrado aumento de este producto cuando existe una destrucción periodontal grave.

Hara y Takahashi (1975) comprobaron que los niveles del hidroxiprolina tanto en suero como en líquido gingival descienden notablemente luego de 6 meses de una cirugía periodontal y Svanberg y col. encontraron que en ratas aumenta mucho cuando se provoca periodontitis experimental.

Podríamos concluir diciendo que en esta sección se mencionaron algunas evidencias experimentales como

para considerar ciertas sustancias del líquido gingival como potenciales marcadores de las enfermedades periodontales. También se han mostrado las ventajas y las desventajas de utilizar este líquido, para sus dosajes, comparando la composición de muestras de líquido gingival provenientes de tejidos sanos y enfermos para tratar de inferir el riesgo o el grado de daño tisular.

Pero conviene remarcar que se necesitará mucha más investigación para hacer de ello un análisis sistemático ya que es evidente que con el advenimiento de nuevas metodologías, más sensibles y específicas del dosaje de estas moléculas, se logrará un gran avance en este campo.

Por otra parte conviene recordar que, aunque la cuantificación de muchos de estos marcadores en el líquido gingival permiten inferir los componentes del tejido vulnerables, ningún marcador cumplirá per se todos los criterios necesarios para la exacta evaluación del estado clínico tanto de la encía como del periodonto, por lo cual me aventuro a decir que quizás en el futuro no se utilice "uno solo" sino el dosaje de un "paquete" de marcadores para una evaluación precisa del estado tisular y del riesgo de la enfermedad.

## **AFECIONES METABÓLICAS**

### **Fibrosis quística**

Es una enfermedad provocada por un error, innato del metabolismo, que produce trastorno generalizado de las glándulas exocrinas; sin embargo, parece bastante improbable que el defecto básico sea la ausencia de una sola enzima en un amplio y complejo camino metabólico.

Agnew de DiSant y Davis en una revisión que realizaron sobre el tema consideran que el síndrome puede ser genéticamente heterogéneo y que el defecto básico quizá sea un problema cuantitativo en lugar de una diferencia cualitativa, en los mecanismos reguladores.

Las anomalías en las glándulas exocrinas mucosas se relacionarían con una acumulación de secreción, que conduce a la dilatación u obstrucción de ellas. Si bien las glándulas serosas no muestran cambios morfológicos, sus secreciones normalmente evidencian algunas anomalías en la composición química.

Las alteraciones de la estructura y la función de las glándulas salivales de esta patología no afectan de manera notable el cuadro clínico del paciente, por lo que no ha habido un enfoque intensivo en su investigación; sin embargo, la fácil disponibilidad de la secreción salival determinó que se estudiaran en profundidad sus características fisicoquímicas.

En este caso con la sialoquímica se ha tratado de buscar parámetros que pudieran servir para proteger la glándula o usar como herramientas de diagnóstico. Lamentablemente, estos dos aspectos no son exclusivos y tampoco fácilmente identificables en el caso de manifestaciones de este tipo.

### **Propiedades físicas**

A la observación, la saliva submaxilar se presenta espesa y turbia; no obstante, los estudios de viscosidad



no dan mayores diferencias con los controles; como la saliva parotídea no muestra cambios aparentes esto podría ser muy útil para el diagnóstico.

Una posible interpretación podrían ser las altas concentraciones de calcio y la aparición de una proteína calcio-precipitable o también podría ser la reducción del potencial Z del moco coloidal con la participación de una fosfoproteína específica que estaría envuelta en la agregación y precipitación del "complejo calcio-proteína".

Debido a que no se han encontrado grandes diferencias, ni en cantidad ni en naturaleza de las proteínas presentes, parece ser que el aspecto más crítico en la precipitabilidad es la elevación de las concentraciones de calcio.

Varios estudios de saliva relacionados con problemas dentales como las caries y la formación de cálculo y sarro sugieren que no sería una, sino varias fosfoproteínas que junto con otras glucoproteínas de alto peso molecular causan la precipitación cálcica.

Aunque en esta enfermedad se involucren defectos en el sistema nervioso autónomo, no se observa ninguna alteración importante del flujo de las glándulas mayores, pero sí hay informes de la reducción de volumen excretado por las glándulas labiales.

Aplicando discos de papel absorbente sobre el labio inferior durante un período de 10 minutos y estimulando la superficie de la lengua con ácido cítrico al 4% se detectó que los niños con fibrosis quística tenían una reducción de volumen del 90% con respecto a controles de la misma edad.

#### Sialoquímica

**Sodio:** el interés en el estudio de la reabsorción de sodio comienza al detectarse una elevada excreción de ClNa por las glándulas sudoríparas de estos pacientes, sin embargo hasta 1973, donde se comienzan a realizar estudios de microperfusión en glándulas salivales, no se descubre que la marcada disminución en la reabsorción de sodio en los conductos estriados y algunos trastornos en la permeabilidad de agua, eran los responsables de la gran concentración de este ion en la saliva.

Más tarde McSherry demostró que la saliva de los pacientes con fibrosis quística contenía una macromolécula fuertemente básica, que era reversible por heparina y se consideró un potente factor inhibitorio encontrado en las glándulas submaxilar, sublingual y menores; se especuló que el efecto inhibitorio se relacionaría de alguna manera con el producto secretorio mucoso debido a que las parótidas no lo tienen. Esto habría que tomarlo con precaución ya que las glándulas sudoríparas son serosas y sin embargo tienen este factor.

**Calcio:** la marcada elevación de calcio total en la saliva submaxilares (en los homocigotas más que los heterocigotas) determina que no se tenga muy en cuenta que las parótidas también presentan un pequeño aumento.

Cuando se analizan por separado las fracciones de calcio dializado y no dializado se observa que si bien las dos aumentan la primera explicaría el aumento del total.

Cuando se quiera usar el aumento de calcio en la saliva submaxilar como diagnóstico secundario hay que

tener presente que los niños asmáticos a menudo muestran también valores elevados, pero no tanto como en la fibrosis quística.

**Fosfatos:** muy pocos autores han encontrado aumento en las concentraciones de fosfatos tanto de las submaxilares como las parótidas y más aún, algunos de ellos con niveles que no llegaban a ser estadísticamente significativos; es por eso que no recomendamos usarla como diagnóstico.

#### Las proteínas

**Parótida:** la mayoría de los estudios de amilasa, lisozima, glucoproteínas y proteínas totales en la saliva parotídea no mostraron elevaciones significativas pese a que algunos autores dicen haberla encontrado en un porcentaje pequeño de pacientes.

Doering y col. estudiaron una isoamilasa en la saliva parotídea de niños con fibrosis quística portadores heterocigotas. Encontraron que ellos y sus padres presentaban cambios de velocidad en las corridas electroforéticas de esta isoenzima y mostraban un mayor movimiento que los controles; los autores lo atribuyen a cambios en el equilibrio entre la amidación y la deamidación que producen cargas negativas más potentes, lo que sugiere que existen cambios en las proteínas de las células serosas como resultado de un defecto primario que tal vez influya en la síntesis de proteínas específicas en acontecimientos postranscripcionales.

Hay informes contradictorios tanto sobre los niveles de la actividad de la tripsina, como de la disminución de la arginínesterasa como medida de la actividad de la kaliceína.

**Submaxilar:** esta saliva, además de mostrar la elevación de las proteínas totales que la caracteriza presenta aumento de amilasa, lisozima y glucoproteínas.

### AFECIONES DERMATOLÓGICAS

#### Dermatitis atópica

Es la expresión cutánea del estado atópico, el 70% de pacientes tiene antecedentes familiares de asma, fiebre de heno y/o dermatitis. Los atópicos tienen a menudo piel seca, urticante, con respuestas vasculares cutáneas bastante anormales y en algunos casos la IgE sérica elevada.

Es más común en niños, pero en los casos graves puede llegar a persistir en la vida adulta, se caracteriza por zonas inflamatorias y exudativas, como placas costrosas que aparecen en muñecas, cara, cuello, e ingle y en algunos casos toma cuero cabelludo. Como el prurito es intenso, muchas de las manifestaciones cutáneas son ocasionadas por frotarse y rascarse, siendo lo más frecuente infecciones cutáneas provocadas en particular por *Staphylococcus aureus*.

A la inspección puede notarse una palidez peribucal y un pliegue extra en el párpado inferior llamado línea de Dennie, pero el diagnóstico tendrá que basarse en antecedentes familiares de atopía u otras alergias como asma, rinitis alérgica, etc.

Se h  
anorm  
que af  
nes ep  
mecan  
de la I  
Kjel  
seriada  
mient  
los nif  
ese pe  
entonc  
puede  
la pos  
alergen  
Esto es  
todavía  
manife  
Se s  
histam  
alergen  
En v  
an co  
inflam  
ma irr  
nos de  
de la t  
ellos d  
patogé  
En l  
trado u  
norrea  
immun  
do a q  
ro de  
funcio  
primar  
cas, si  
Por  
durant  
defens  
Tan  
sentes  
mas, l  
trico y  
pleura  
tancias  
como  
infect  
La l  
ña un  
inflam  
influye  
in vitro  
inactiv  
fúngic  
La i  
muy-  
microc  
Dad  
en la s



Se han realizado muchos estudios para investigar las anomalías y se ha comprobado que existen factores que afectan el sistema inmunológico con manifestaciones epiteliales y mucosas que pueden explicarse por mecanismos inmunoglobulina-dependientes, en especial de la IgE.

Kjellman y Johansson realizaron determinaciones seriadas de esta inmunoglobulina desde el día del nacimiento y hasta los 2 años de vida, para hallar que el 75% los niños que presentaron valores altos de IgE durante ese período tenían antecedentes familiares de atopía; entonces, la detección temprana de esta enfermedad puede ser de gran importancia porque por un lado brinda la posibilidad de prevenir el contacto con los posibles alérgenos y por otro permite tomar medidas profilácticas. Esto está bien desde el punto de vista inmunológico, pero todavía no hay una explicación patognomónica de las manifestaciones eczematosas.

Se sugirió que podría estar alterada la reactividad a la histamina o una reacción tardía a la hipersensibilidad de alérgenos inhalados.

En vista de la participación de neuropeptidos que actúan como mediadores neurogénicos en enfermedades inflamatorias y urticarias dérmicas, modulando el sistema inmune, y de la presencia en la piel humana de algunos de ellos: sustancia P, péptido relacionado con el gen de la tirocalcitonina y neurocininas, se ha sugerido que ellos desempeñan un papel importante en el mecanismo patológico de esta enfermedad.

En los pacientes con dermatitis atópica se ha demostrado un aumento del número de fibras nerviosas inmunorreactivas a la sustancia P y a la vez ausencia de fibras inmunorreactivas a la somatostatina. Por otra parte, debido a que los pacientes están predispuestos a un sinnúmero de complicaciones como defectos metabólicos y disfunciones de células T, tienen propensión a piodermis primarias, a infecciones virales (herpes simple) y fúngicas, siendo más susceptibles a las infecciones.

Por estos motivos, las investigaciones se volcaron durante mucho tiempo a estudiar los mecanismos de defensa.

Tanto la IgA como la lisozima están normalmente presentes con altas concentraciones en la saliva, las lágrimas, la orina, las secreciones bronquiales y el jugo gástrico y sólo en cantidades muy pequeñas en el suero, la pleura y el líquido cefalorraquídeo y como las dos sustancias también están presentes en la piel, la primera como defensa celular y la segunda para la protección infecciosa, nos vamos a detener un poco más en ellas.

La lisozima es una enzima bacteriolítica que desempeña un papel fisiológico múltiple, modula la reacción inflamatoria aumentando la fagocitosis de granulocitos e influye en la función de los linfocitos. En investigaciones *in vitro* se ha demostrado que esta enzima puede llegar a inactivar ciertos virus y poseer un buen potencial antifúngico.

La inmunoglobulina A (IgA) también es una sustancia muy reconocida por su papel de interacción con los microorganismos.

Dado que estos dos factores de defensa se encuentran en la saliva, los primeros estudios se basaron en cuantifi-

car sus concentraciones y compararlas con las del plasma.

Mientras que los niveles plasmáticos de controles y atópicos no variaron, según algunos investigadores, los niveles salivales disminuyeron notablemente; esto es bastante parecido a lo que sucede en la piel de los pacientes diabéticos, entonces los investigadores concluyen que: 1) el hecho de que valores séricos de pacientes atópicos no difiera de los hallados en controles refuta la idea de que las concentraciones salivales sean un filtrado del plasma y 2) que las concentraciones tanto de lisozima como de IgA estén disminuidas, es porque son fabricadas en la glándula salival y en esta patología ellas están deprimidas; tampoco hay que dejar de pensar en el hecho de un consumo más alto; no olvidar que son componentes protectores y estas afecciones tienen bastante repercusión general.

Debido a que existían varios informes sobre anomalías en las respuestas autonómicas con dermatografismo blanco, reacción anormal a la acetilcolina y a la noradrenalina en pacientes con dermatitis atópica, se sugirió que los trastornos que presentan puedan también asociarse con el sistema nervioso autónomo (J Invest Dermatol 78:493.1982; Acta Derm Venereol 70:448. 1990).

De las dos ramas que componen este sistema, hay más evidencias que se inclinan por una acción del simpático que del parasimpático; a saber:

- existe disminución de la presión arterial durante el período de exacerbación de la enfermedad
- hay un retraso marcado en la acomodación de la temperatura corporal con la del ambiente
- estos pacientes tienen una curva de tolerancia a la glucosa achatada y además
- trastornos de la sudoración

El hecho de que el propranolol modifique algunos de estos parámetros hace sospechar en una disfunción de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Szentivanyi).

Teniendo en cuenta que las glándulas salivales son un modelo ideal para estudiar el sistema nervioso autónomo porque a) tienen una respuesta muy accesible, b) no tienen secreción si no hay estímulos neuro-endocrinos, c) la excreción de agua y electrolitos se efectúa a través de la activación muscarínica y/o alfa-adrenérgica y d) la secreción de amilasa depende de la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, nuestro laboratorio en 1994 junto con el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez llevó a cabo un trabajo para determinar variaciones en la saliva parotídea estimulada de lactantes con dermatitis atópica y seborreica siguiendo los criterios de Hanifin y Lobitz. En saliva se determinaron flujo, pH y concentraciones de bicarbonato, cloruros, fosfatos, proteínas totales, IgA e IgE y actividad amilolítica; además se midieron niveles plasmáticos y urinarios basales de catecolaminas y respuestas a la furosemida y al cambio de postura, dosando adrenalina y noradrenalina circulante.

Contrariamente a lo comunicado por otros autores, nosotros encontramos que tanto la IgAs como la IgE aumentaron sus concentraciones con respecto a los con-



troles pero no hubo variación entre los dos grupos de atópicos. Hay que tener mucho cuidado con el dosaje de IgE salival porque su concentración puede ser mayor en saliva que en plasma si el alérgeno entró por boca o vía respiratoria y viceversa, si entró por vía sistémica.

Como era de esperar en los pacientes, la actividad amilolítica (por ser de respuesta  $\beta$ -adrenérgica) disminuyó en los atópicos seborreicos un 82% en comparación con los controles, mientras que en los atópicos puros solo disminuye el 60%.

Esto sugiere, por tratarse de lactantes, una alteración temprana de la vía adrenérgica y por otro lado, al realizar curvas dosis-respuesta se comprobó que los atópicos seborreicos además de la sensibilidad tienen disminuido el número de receptores  $\beta$  mucho más que los atópicos.

No se encontraron diferencias significativas en el flujo ni en los parámetros dependientes del parasimpático, como pH, bicarbonatos, cloruros y fosfatos; por ende, la actividad de esta vía no parece estar involucrada. Esta conclusión también se apoya por resultados similares que se observaron en niños asmáticos crónicos, por ser una patología considerada no colinérgica. Es más, estos resultados no sólo reflejan la integridad del sistema autonómico central que regula la secreción salival sino también excluye la posibilidad de una deficiencia glandular primaria en la parótida.

La disminución de la sensibilidad de los receptores  $\beta$  y el normal funcionamiento colinérgico en un órgano como la glándula salival en la cual coexisten las dos ramas del sistema nervioso autónomo es una demostración contundente de que esta patología afecta la sensibilidad del sistema  $\beta$ -adrenérgico. Que esta disfunción crónica de los  $\beta$ -adrenorreceptores pueda inducir una mayor actividad simpática por mecanismos de retroalimentación no está todavía demostrado, ya que los niveles basales de catecolaminas plasmáticas y urinarias de estos niños son normales.

## AFECIONES MICROBIANAS

### Sialoadenitis crónica recurrente

Los trastornos inflamatorios crónicos de las glándulas salivales se parecen mucho a los procesos agudos que predominan en las parótidas; pueden ocurrir a cualquier edad pero son más comunes en los niños de entre 3 y 6 años y en adultos de edad avanzada; por ello a la hora de diagnosticar la edad no es muy importante, sin embargo las personas mayores son las más proclives a sufrir enfermedades sistémicas que reducen el flujo salival y por ende también se reducen las funciones protectoras naturales que tiene la saliva.

Las submaxilares parecen ser sólo afectadas como consecuencia de una obstrucción del conducto, lo cual se atribuye a la calidad y la cantidad de proteínas de su composición (glucoproteínas de alto peso molecular como la mucina) ya que los demás componentes, en especial los antibacterianos (lisozima, lactoferrina, etc.) son semejantes en el caso de las dos glándulas.

Es difícil de creer pero ya hace 40 años que Rauch, mientras realizaba un análisis sialoquímico en pacientes con esta patología, detectó una elevada excreción de sodio y proteínas con niveles de potasio normales y que estos cambios se correlacionaban con la gravedad de la inflamación, sugiriendo entonces que podría usarse como diagnóstico diferencial con la sialoadenitis (afección no inflamatoria) ya que en ésta el potasio aumenta de manera considerable sin cambios en las concentraciones de sodio.

Nuestro laboratorio ha estudiado la secreción salival en estos trastornos inflamatorios crónicos durante muchos años y siguiendo a muchos de los pacientes desde el comienzo de una pequeña señal hasta su clara recuperación (60 días), por ello podemos asegurar que los cambios sialoquímicos están ligados directamente a las fases de la enfermedad; queremos decir con esto que si uno solicita la sialoquímica en un momento determinado es probable que no tengamos los cambios dramáticos que pudiéramos haber obtenido 2 días antes o 10 días después cuando ya comienzan a verse normales.

Como en las enfermedades inflamatorias glandulares, el flujo visualmente está disminuido; cabría esperar que el sodio y los cloruros en la parotiditis crónica recurrente estuviesen sumamente bajos. Pero la realidad muestra que durante la fase aguda los niveles de sodio y cloruros se asemejan a los del plasma y como es de esperar las concentraciones de cloruros siguen al sodio.

Por eso se recomienda que al evaluar los cambios en la sialoquímica siempre se deben tener en cuenta las modificaciones de flujo ya que tanto las concentraciones de sodio como las de cloruros son directamente proporcionales a él, pero el potasio es casi independiente.

Las causales más importantes de estas variaciones en la bioquímica salival serían por un lado la destrucción de la "frontera" entre la saliva y la sangre y por el otro un posible efecto tóxico sobre los sistemas de transporte responsables de la reabsorción de sodio y la excreción de potasio.

Al estudiar un grupo de pacientes durante la fase aguda se halló que tenían concentraciones salivales de sodio cercanas a los 140 meq/L y de potasio sólo 7 meq/L (véanse valores normales en cuadro 32-28); sólo unos pocos pacientes tuvieron concentraciones de Na<sup>+</sup> mayores que la del plasma. Es interesante remarcar este cambio porque nos está indicando que hay una falla en la ATPasa Na/K del conducto estriado, encargada de reabsorber sodio y liberar potasio en relación 2 a 1.

Mientras que el potasio se recupera en forma brusca a medida que la glándula va ganando la batalla, los niveles de sodio y cloruros decaen lentamente.

Además de los cambios en el sodio, los cloruros y el potasio en la fase aguda hay una marcada reducción de las concentraciones de fosfatos, lo cual no es muy lógico ya que las concentraciones de estos iones varían en forma inversa que el flujo (véase fig. 32-2), pero lo más llamativo es que continúan siendo bajas durante mucho tiempo aunque la glándula haya llegado a la normalidad. Esta reducción de los niveles de fosfato es más llamativa cuando se tiene en cuenta el débito.

Al igual que en el caso de los iones anteriores, la causa se atribuye al deterioro funcional de la glándula que

Cuad  
lada e

Sustan

Flujo  
Na<sup>+</sup>  
K<sup>+</sup>  
Ca<sup>++</sup>  
Cl-  
HPO4-  
Glucos  
Proteín  
Albúmin  
IgG  
IgM  
IgAs  
Amilasa  
Lisozima  
Lactofe  
Transfe

Valores pa

acompa  
la fase  
da cor  
valores

En c  
ciones  
ni en la  
esto ta  
miento  
gre/sal  
menos  
(5 mg/

Con  
una in  
puede  
valores  
fraccio  
ticas en

Las  
segund  
(5.000  
llegan  
Con la

centrac  
la más  
lugar c  
immun

En a  
más alt  
la exist  
demos

La  
interes  
mera p  
saliva  
tanto e  
mos s



**Cuadro 32-28. Promedio de concentraciones de electrolitos y compuestos orgánicos en saliva parótida estimada de pacientes con parotiditis crónica recurrente, obtenidos de la literatura internacional**

Sustancias	Unidades	1º día	10º día	3 meses (normal)
Flujo	mL/min	0,02	0,50	0,68
Na <sup>+</sup>	mEq/L	140,00	75,00	25,00
K <sup>+</sup>	mEq/L	7,05	25,12	25,00
Ca <sup>++</sup>	mg/dL	2,00	21,80	2,20
Cl <sup>-</sup>	mEq/L	100,00	50,25	20,00
HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	mEq/L	0,50	1,81	4,17
Glucosa	mg/dL	20,47	1,00	2 a 5
Proteína total	mg/dL	5.000,00	170,20	200,38
Albumina	mg/dL	1.000,00	15,45	2,50
IgG	mg/dL	560,94	< 0,50	< 0,50
IgM	mg/dL	200,00	< 0,50	< 0,50
IgA <sub>s</sub>	mg/dL	420,64	10,00	7,20
Amilasa	UA	363,83	500,00	423,25
Lisozima	mg/dL	100,00	12,21	7,45
Lactoferrina	mg/dL	1.500,00	5,25	1,50
Transferrina	mg/dL	55,50	0,10	0,07

Valores promedio obtenidos de la literatura.

acompaña a la infección e inflamación. También durante la fase aguda la concentración de glucosa está aumentada considerablemente, pero vuelve con rapidez a los valores normales antes de remitir el proceso.

En contraste con todos estos cambios, las concentraciones de calcio no se ven afectadas ni en la fase aguda ni en la crónica; se mantienen en el orden de los 2 mg/dL; esto también es llamativo porque si se sigue el razonamiento anterior es de esperar que cuando la barrera sangre/saliva está deteriorada los valores salivales por lo menos alcancen los valores de calcio iónico sanguíneo (5 mg/dL).

Con respecto a los demás componentes salivales y ante una infección glandular de estas características uno puede obtener una visión complementaria al analizar los valores proteicos tanto de concentraciones como de un fraccionamiento de ellas, realizando corridas electroforéticas en gel de poliacrilamida.

Las proteínas totales durante la fase aguda (hasta el segundo o tercer día) alcanzan valores elevadísimos (5.000 mg/dL), comienzan a descender al cuarto día y llegan a valores normales (200 mg/dL) en corto tiempo. Con la misma intensidad y patrón se presentan las concentraciones de las tres inmunoglobulinas, siendo la IgG la más predominante al reflejar el modelo sanguíneo en lugar del modelo salival normal en el cual la IgA es la inmunoglobulina principal.

En algunos casos la saliva llega a tener valores mucho más altos que los del plasma, lo cual corrobora la tesis de la existencia de una síntesis local; hoy en día esto ya está demostrado gracias a la histoquímica.

La albúmina y la transferrina pueden aportar datos interesantes sobre el daño de la "barrera" ya que la primera por su elevado peso molecular es muy escasa en saliva normal y la segunda es específica del plasma; tanto es así que ante una patología en la cual necesitamos saber el compromiso glandular con respecto al

compromiso sistémico se solicita la relación transferrina/lactoferrina ya que esta última es producida por la glándula.

Los niveles salivales de lactoferrina y lisozima nos indican el estado potencial de la actividad antibacteriana, siendo las concentraciones de lactoferrina el mejor valor de diagnóstico (controles: 1,5 contra 1.500 el primer día del proceso). Esto, junto con el aumento de la actividad de la mieloperoxidasa está íntimamente relacionado con la degranulación por los PMN que se asocian con el proceso inflamatorio agudo.

Los cambios más drásticos en la concentración proteica ocurren durante el período inicial debido a la entrada de proteínas del suero; esto es corroborado con las observaciones histológicas que muestran una red capilar (sangünea y linfática) mucho más densa alrededor de los conductos salivales.

En resumen, al repasar la sialoquímica de la parotiditis crónica recurrente cabe afirmar que dentro de los dos primeros días tenemos disminución de flujo, potasio y fosfatos con aumento de sodio, cloruros y proteínas. El calcio, la glucosa y la amilasa se mantienen constantes, todos estos cambios que caracterizan a la fase aguda serían los que la diferencian inmediatamente de las sialoadenosis (cuadro 32-28).

Téngase presente que muchos de estos cambios no son exclusivos de la afección parotídea. Tabak y col. han encontrado en la secreción pancreática un aumento de lactoferrina cuando se está en presencia de pancreatitis crónica y aumento de albúmina en las secreciones nasales de niños con infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores.

#### Parotiditis infantil crónica recurrente

Se caracteriza por episodios recurrentes de salivación escasa y purulenta de la glándula parótida, hasta ahora su



etiología se ha atribuido a múltiples causas, entre ellas la infección viral, por consiguiente su tratamiento es un poco empírico, algunos autores realizaron estudios virales (citomegalovirus, virus de la influenza y la parainfluenza, virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr) de la saliva parotídea estimulada en momentos de episodios agudos, con el fin de revelar la incidencia de cada tipo de ellos, y comprobaron que sólo existía infección viral en el 10% de la población estudiada y de todos ellos ningún caso de virus de Epstein-Barr, demostrando de esta manera, que los principales virus orofaríngeos no son la causa de los episodios agudos.

Con estudios microbiológicos (aeróbico y anaeróbico) se detectó un 40% de *Streptococcus pneumoniae* y un 22% de *Haemophilus influenzae*. Con respecto a *Streptococcus viridans* podemos decir que se encontró en el 20% de los pacientes con parotiditis pero el mismo porcentaje se encontró en el grupo control.

Todo esto conduce a aseverar que las causas de esta afección se deberían a la combinación de diferentes tipos de infecciones y como algunos autores sugieren, una malformación congénita de la porción final de los conductos salivales.

## CÁNCER

David Sidransky, investigador del John Hopkins Hospital presentó en 1994 un test genético muy simple y económico capaz de detectar cánceres incipientes de pulmón, colon y próstata, en líquidos corporales como sangre, orina y saliva. El inconveniente que siempre presentaron estas técnicas es que un tumor determinado no se debe a una sola mutación, pero Sidransky dice que este test no se basa en la detección de mutaciones, sino en los errores que existan en las secuencias inocuas que van cambiando (DNA anormal) sin interesar las mutación particular. En realidad estos cambios no son los que provocan el cáncer pero sirven para seguir las células que tomaron el camino equivocado. El cáncer es un crecimiento de células descontroladas que van invadiendo tejido sano y por lo común pasan al torrente sanguíneo, al reproducirse los errores en el DNA anormal se "replican" y pasan a formar parte de las nuevas células; si nosotros tenemos la muestra de saliva y la comparamos (con software especial), con el patrón celular normal podremos detectar inmediatamente cambios por más pequeños que sean.

## Antígeno carcinoembrionario

Aparece en saliva en concentraciones más elevadas que en el plasma, se asocia con cáncer del aparato digestivo pero lo que aparece en saliva no está aún aclarado si es producido por el tumor o es fabricado por las glándulas salivales en respuesta a sustancias originadas por él. Lo destacable es que se han detectado niveles salivales elevadísimos en pacientes con cáncer colónico y que disminuyen de manera significativa luego de la intervención quirúrgica y como se ha demostrado, también sirve para evaluar la quimioterapia.

## CA 125

Existen un variado número de marcadores de diagnóstico de procesos tumorales, entre ellos el CA125 y el CA130 son marcadores específicos de proliferación. El CA125 no sólo sirve para diagnóstico, sino que también puede establecer un pronóstico de procesos ginecológicos malignos. El inconveniente que tiene es su valor elevado en el torrente circulatorio de mujeres sanas y un ritmo circadiano muy amplio e irregular.

En vista del problema que presenta la sangre se trató de encontrarlo en algún otro líquido en el que su ritmo sea más corto y pronunciado; primero se pensó en la orina y ahora la saliva es el candidato más importante.

En la saliva de mujeres con tumor mülleriano se encontraron los dos marcadores, el CA125 y el CA130, si bien, como se dijo, también aparecen en pacientes sanas, las características del ritmo son bien diferentes, entonces, sabiendo valorar su alteración, quizá pueda servir como índice de riesgo.

Basándonos en trabajos de Einhorn y col., que encontraron estos trazadores aumentados en la circulación de mujeres con cáncer ovárico varios meses antes de su diagnóstico, sería interesante corroborar si los valores muy elevados en saliva podrían sugerir un mal pronóstico.

Como valores orientativos y teniendo presente que hay pequeños aumentos en el embarazo y la menstruación, podríamos decir que tanto el CA125 como el CA130 en saliva oscilan entre 500 U/mL al mediodía (12 a 16 h) y 2.700 U/mL por la mañana (4 a 8 h).

## Gonadotropina coriónica

Pese a que la detección de esta hormona se ha usado sobre todo para detectar el embarazo (aparece en la saliva al 3º mes), podría ser muy útil para revelar abortos espontáneos, ya que su concentración debería seguir subiendo hasta el fin del embarazo. No obstante su correlación estadísticamente significativa con plasma ( $r = 0,58$ ) su uso, dosado en saliva, es poco aceptado.

Pero lo más interesante es que puede usarse como marcador tumoral y supervisor de terapia ya que hay bastante información sobre las concentraciones salivales y la presencia de carcinoma coriónico y algunos tumores del gameto de testículos y ovario.

La literatura también nos presenta el caso de un paciente con lunar hidatidiforme que luego de la cirugía mostró una disminución considerable de esta hormona tanto en plasma como en saliva, pero creemos que debido a que los hallazgos son muy recientes habría que esperar mayores trabajos experimentales para decidir su utilización como método de diagnóstico.

## LA SALIVA EN EL CAMPO ODONTOLÓGICO LEGAL

Con el fin de aportar un somero panorama sobre los alcances que tiene hoy en día el estudio de la saliva en la administración de justicia, ante todo debemos dejar claro que el conocimiento de las diferentes patologías y sus manifestaciones clínicas en el área buco-máximo-facial

reviste  
tica per

No h  
cuado c  
boració  
ciertas  
físicos,  
patológ  
cipal. E  
manifi  
nes pro

En c  
cusión  
acción,  
los pac  
ocultar  
del hec  
trario p  
ciertas  
autopro

Con  
sus cha  
actuati  
men ch  
el elem  
dad de  
biosegu  
cadáver

Para  
hoy en  
tima y  
dios bi  
gre, sa  
caso- a  
su pres  
requer  
la saliv  
estupe  
y vesti  
dos en  
investi

Los  
años pa  
ción de  
mo sin  
da entr

En l  
en una  
aplasta  
der una  
podría,  
darse e  
años en  
de los  
cionar  
ría si  
50.000  
forma c  
es así,  
Lam  
están b



## CAPÍTULO

reviste un importantísimo valor para una adecuada práctica pericial.

No han sido pocos los casos en que la falta de un adecuado conocimiento sobre patología ha conducido a la elaboración de informes periciales erróneos, otorgando a ciertas lesiones la causalidad de deceso o de grandes daños físicos, con secuelas o sin ellas, en los cuales el cuadro patológico de base de la víctima desempeñó el papel principal. En otros casos más graves se han confundido ciertas manifestaciones clínicas de cuadros patológicos con lesiones producidas de manera accidental o intencional.

En ciertas ocasiones, cuando las lesiones tienen repercusión o consecuencias legales sea por su mecanismo de acción, edad de la víctima e intencionalidad del agresor, los padres, tutores e incluso la propia víctima intentan ocultar lo sucedido "no recordando" las circunstancias del hecho ni el elemento causante de la lesión. Lo contrario puede darse en los casos en los que valiéndose de ciertas manifestaciones clínicas patológicas o lesiones autoproducidas tratan de culpar a otra persona.

Como sugiere el experto doctor Carlos Zemborain en sus charlas: "... será indispensable que el profesional actuante realice un correcto, metódico y minucioso examen clínico de la víctima, viva o muerta, para determinar el elemento lesivo, el mecanismo de acción y la intensidad del daño, tomando siempre las estrictas normas de bioseguridad que se requieran, sea cuando se examinen cadáveres o personas..."

Para esclarecer los hechos y dilucidar lo acontecido hoy en día no sólo se realiza el examen clínico de la víctima y el victimario, sino que además se solicitan estudios bioquímicos de diferentes líquidos corporales —sangre, saliva, semen u orina, según sean las exigencias del caso— a fin de identificar al autor del hecho o corroborar su presencia en éste. Otras situaciones en las que puede requerirse el análisis de líquidos corporales, en especial la saliva, es en la búsqueda y la detección de consumo de estupefacientes (véase Monitoreo de sustancias y drogas) y vestigios de determinados medicamentos suministrados en ocasión de un tratamiento, con la finalidad de investigar casos de "mala praxis".

Los adelantos técnicos y científicos de los últimos años permitieron emplear a la saliva no sólo en la detección de sustancias ingeridas o inoculadas en el organismo sino también en la obtención de DNA, sustancia ligada entre otros aspectos a nuestra identidad.

En la vida, vaya uno donde vaya, deja su impronta, sea en una taza de café, en un sobre cuando envía una carta, al aplastar un cigarrillo en el cenicero, o simplemente al morder una manzana. En estos casos una muestra de su DNA podría, con técnicas por ahora no poco sofisticadas, guardarse en un tubo plástico para permanecer durante muchos años en un estante de alguna compañía como la Gencler de los Estados Unidos, que se encarga de analizar y coleccionar todo tipo de muestras de DNA. ¿Usted se asombraría si le dijera que este laboratorio ha juntado más de 50.000 pruebas de DNA, muchas de ellas recogidas en forma clandestina para la comprobación de paternidad? Sí, es así, ello ya ha pasado por la corte judicial de ese país.

Lamentablemente hasta el momento esas empresas están bastante mal reguladas, pero fueron las primeras en

dar el paso inicial para que comenzara en ese país un banco nacional, controlado estrictamente por el Estado, que hasta la fecha llevan acumuladas más de 1,5 millón de muestras de sangre de delinquentes que están cumpliendo condena firme. Sólo en Virginia el depósito estatal de DNA supera las 200.000 muestras, muchas de ellas obtenidas de fósforos recogidos en escenas del crimen. Este Estado pretende ser el primero en tener el perfil genético de todos los convictos y además de todas las personas arrestadas por hechos violentos.

Pero si uno se pone a pensar en los miles de soldados con que cuenta este país y que su sangre está etiquetada en prevención de una contingencia bélica y por otro lado, si incluimos a los millones de manchas de sangre obtenidas en los hospitales por un simple pinchazo en el talón de los recién nacidos para su comprobación genética, esos valores hasta ahora guardados son insignificantes.

El código de DNA de una célula perdida por un individuo, es como su Documento Nacional de Identidad (DNI), o mejor dicho, como su certificado de nacimiento pero infinitamente más revelante, ya que posee características personales, e incluso puede revelar los riesgos que corre esa persona de padecer enfermedades; por ello es la preocupación de la existencia de estos bancos de datos ya que pueden ser útiles para algunas cosas pero muy peligrosos para otras, por estar confeccionados sin consentimiento y con bastante baja confidencialidad y seguridad.

He afirmado en un párrafo anterior: "una célula perdida por un individuo", ¿ustedes saben cuántas pueden haber en una pequeña mancha de saliva? ...entonces se darán cuenta de su importancia en odontología legal.

En el caso de víctimas fallecidas se podrá obtener DNA de la superficie de la piel hasta las 48 o 60 horas, de acuerdo con las condiciones ambientales del lugar donde haya quedado el cuerpo, ya que después de este lapso de tiempo el proceso de putrefacción y transformación del cadáver tomarán difícil o imposible cualquier maniobra con esos fines. Igual imposibilidad de recolectar saliva del agresor presentarán los cuerpos de víctimas que hayan sido posteriormente carbonizados, enterrados, arrojados o incluidos en medios líquidos, ya que borrarán todo rastro de este líquido bucal a nivel cutáneo.

En los cuerpos seccionados o en los que a causa de las lesiones producidas haya abundante salida de sangre, ella "contaminará" todo resto de saliva del agresor e imposibilitará así la obtención de DNA. En víctimas con vida puede suceder que la sangre, por ignorancia, pudor, rechazo u ocultamiento de lo sucedido, como primera medida posterior al hecho, sea lavada de la zona en cuestión, con lo cual también quedará excluida toda intención de obtener muestras de saliva del agresor depositada en la piel, ahora bien, de no producirse ese lavado el lapso de tiempo en el cual puede obtenerse DNA a partir de la saliva remanente sobre la piel de la víctima es bastante amplio, pero no hay que olvidar que ella por un lado tiene innumerables enzimas capaces de degradar el DNA (ribonucleasas) y por otro, como ya se dijo la presencia de sangre y sudoración de la víctima puede "diluir" la muestra: por último, hay algo que muchas veces no se tiene en cuenta y sin embargo es muy importante, el proceso de descamación de la piel.



Entonces, en todos los casos en los que sea posible la obtención de DNA a partir de saliva seca será necesario actuar con suma premura y cuidado. Se procederá a realizar un hisopado de la zona, con hisopo previamente embebido en agua destilada estéril, el que luego de ser secado al aire debe introducirse en un sobre de papel para su posterior remisión al laboratorio forense.

Un factor a tener siempre presente y que desempeña un papel importante es la tecnología con que se cuente para realizar estas pericias. El desarrollo y la evolución de nuevos métodos de detección, recolección y análisis computarizados de todos los líquidos corporales tanto del agresor y la víctima, como los encontrados en el lugar del hecho, conducen a crear nuevos desafíos en el campo pericial.

A menudo se usan los dientes como arma para atacar a otra persona o para defenderse de un atacante. Es relativamente muy simple grabar la evidencia de la lesión para comparar formas de dientes y tamaño de arcada. Sin embargo, este análisis comparativo es a menudo muy difícil y la mayoría de la veces objetable por los defensores, en especial porque la piel humana es elástica, distorsionable y la mayoría de las veces se presenta edematosa; sin embargo, como hemos visto pueden sacarse grandes conclusiones luego de analizar el patrón genético de los rastros de saliva depositados en ella.

Como anécdota quiero recordar que a partir del juicio llevado a cabo entre los años 1994-1995 a O. J. Simpson por un doble homicidio cometido en Los Ángeles, estado de California, la defensa puso en duda el valor de esta prueba no por la prueba en sí, que es irrefutable, sino que los defensores alegaron que es imposible determinar en qué momento apareció la muestra (antes, durante o después del crimen).

No fue intención realizar aquí un desarrollo extenso y pormenorizado de la obtención de DNA a partir de la saliva, con lo expuesto sólo queremos que los odontólogos sean conscientes del papel de la saliva en este tema y poder así contribuir con el sistema de justicia, en el esclarecimiento y aporte de pruebas en hechos ilícitos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atkinson JC, Schiodt M, Greespan D, Fox PC. Salivary Autoantibodies in HIV-associated Salivary Gland Disease. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:203-6.
- Baxter JC, Fattore L. Osteoporosis and osseointegration of implants. *J Prosthodont* 2 1993; (22):120-5.
- Bode G, Marchildon P, Peacock J, Brenner H, And Rothenbacher D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: comparison of a salivary immunoglobulin G antibody test with the [(13)c] urea breath test. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(2): 493-5.
- Cardoso E, Persi G, Arregger A, Contreras L. Assessment of Corticoadrenal Reserve Through Salivary Steroids. *The Endocrinologist* 2002; 12:38-44.
- Crespi H, Armando I, Tumilasci O, Barontini M and Perec C. Catecholamines Levels and Parotid Secretion in Children with Chronic Atopic Dermatitis. *J Invest Derm* 1982; 78(6):493-7.
- Cuida M, Brun JG, Jonsson R. Calprotectin Levels in Oral Fluid: the Importance of Collection Site. *Eur J Oral Sci* 1995; 103:8-10.
- D'alejandro S, Curbelo H, Tumilasci O, Tessier J, Houssay A. Changes in human parotid salivary protein and sialic acid levels during pregnancy. *Arch Oral Biol* 1989; 34:829.
- Dengsheng Xia, Dajun Deng and Songlin Wang. Alteration of Nitrate and Nitrite content in saliva, Serum, and Urine in Patients with Salivary Dysfunction. *J of Path & Med* 2003; 32(2):95-9.
- Dorn LD y Susman JS. Serum and Saliva Cortisol Relations in Adolescents During Pregnancy and Early Postpartum Period. *Biol Psychiatry* 1993; 34:226-33.
- Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 1:15-25.
- English J, Middleton BA, Justice A. Rapid direct Measurement of Melatonin in Saliva Using an Iodinated Tracer and Solid Phase Second Antibody. *Ann Clin Biochem* 1993; 30:415-6.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3):729-47.
- Fisher HP, Eich W, Russell JJ. A Possible Role for Saliva as a Diagnostic Fluid in Patients with Chronic Pain. *Sem Arthritis Rheumatism* 1998; 27(8):348-59.
- Fox PC, Wolff A, Baum B. Saliva Inhibits HIV-1 Infectivity *JADA* 1988; 116:635-8.
- Gómez C, Gutiérrez M, Martínez P., Soriano V. Evaluation of a New Saliva Collection Device for HIV Antibodies Screening Purposes *Vox Sang* 1994; 66:244.
- Grushka M, Epstein J Gorsky. Burning Mouth Syndrome *Amer Family Physician* 2002; 65(4):615-20.
- Letter to the Editor. Rata Cocaeethylene y Benzoylcocgonine Concentraciones in Plasma and Parotid Saliva after the Administration of Cocaeethylene J *Analytical Toxicology* 1994; 18:60-62.
- Martínez AR, Zinaman MJ, Jennings VH, Lamprecht VM. Prediction and Detection of the Fertile Period: the Markers. *Int J Fertil* 1995; 40(3):139-155.
- Muñiz B, Maresca B, Tumilasci O, Perec C. Effects of an experimental diet on parotid saliva and dental plaque pH in institutionalized children. *Arch Oral Biol* 1983; 28:575.
- O'Neill PA. Swallowing and prevention of complications. *Br Med Bull* 2000; 56, 457-65.
- Portela A, Cornelissen G, Halberg F, Bast RC, Fuyii S, Yu Y, Takagi M. Spectra Differences between epitopes in the cronomes of salivary CA130 and CA 125 In vivo 1995; 9:341-6.
- Rata Cocaeethylene y Benzoylcocgonine Concentraciones in Plasma and Parotid Saliva after the Administration of Cocaeethylene. *J Analytical Toxicology* 1994; 18:60-62.
- Sarosiek J, McCallum R. What Role do Salivary Inorganic Components Play in Health and Disease of the Esophageal Mucosa? *Digestion* 1995; 56(1):24-31.
- Segura R, Javierre C, Ventura JR, Lizarraga MA, Campos B, Garrido E. A New Approach to the Assessment of Anaerobic Metabolism: Measurement of lactate in saliva. *Br J Sports Med* 1996; 30:305-9.
- Stritzler G, Silva G, Perec JC, Demartini A, Tumilasci O. Método no Invasivo para Evaluación del Bloqueo Beta-adrenérgico. *Medicina* 1988; 48:449-58.
- Tamashiro H, Constantine N. Serological Diagnosis of HIV infection Using Oral Fluid Samples. *Bull W H Org* 1994; 72(1):135-43.
- Tumilasci O, Arqueros M, Ostuni M, El Tamer E, Calcagno M, Houssay A. Thyrotropin Receptor Antibodies in Parotid Saliva. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:412-4.
- Tumilasci O, Crivaro L, Ostuni M, Pettinari I, Houssay A. Studies on Parotid Saliva in Diabetic Patients. *Ass Latinoam Diabetes* 1997; 5:99-103.
- Tumilasci O, Houssay A, Paz C, Sosto N, Varela V. Influence of Thyroid Function Upon Substance P Induced Secretion of Saliva by Submaxillary Glands. *Horm Metab Res* 1986; 18:234.
- Tumilasci O, Messina O, Ostuni M, Barreira J, And Crivaro L. Sialoquímica en el Síndrome de Sjögren: Nuevo Índice para el Diagnóstico. *Asociación Médica Argentina* 1996; 109:19.
- Tumilasci O, Houssay A, Sosto N, Paz C, Varela V. Thyroid hormone modulation of VIP's induced salivary secretion in the submaxillary glands. *J Endocrinol Invest* 1986; 9:51.
- Vironostika HIV-1 Microelisa System. Oregon Teknika Corp., Research Triangle Park, North Carolina.
- Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF. Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin Chem Setiembre de* 1978; 24(9):1460-3.
- West L, Ackerman D. The Drug-Testing controversy. *J Drugs Issues* 2000; 23(4):579-98.
- Zuidema J, Boer D, Maes RA Saliva as a Specimen for therapeutic Drug Monitoring in Pharmacies. *Pharm World Sci* 1996; 18(6):193-4.

HALT

El te  
signific  
"vient  
Tambie  
el nom  
Este  
por las  
ción: p

Preval

Afec  
tud del  
tos cor  
según  
ma per

Origen

El 8  
localiz

Etiolo

Bucal

Den  
particu  
ponent  
químico  
noáfic  
chas s  
de sul  
pasar a  
rias en  
tiles, e  
como

## Síntomas de consulta frecuente: halitosis, xerostomía e hipersialia

Susana Villamonte

### HALITOSIS

El término halitosis proviene del latín "halitus", que significa "aliento"; poéticamente se lo utiliza como "viento suave" ("Le quedaba un hálito de vida..."). También puede encontrarse en la literatura científica con el nombre de cacosmia bucal o feto oris.

Este trastorno afecta psíquicamente a quien lo padece por las dificultades que se le plantean en su vida de relación: percibe un rechazo inexplicable a la cercanía.

### Prevalencia

Afecta al 50% de la población. A juzgar por la magnitud del mercado de ventas de colutorios y otros productos contra el mal aliento (de casi mil millones de dólares según las últimas estadísticas), la halitosis es un problema personal que preocupa a mucha gente.

### Origen

El 85% es de origen bucal, el 15% se origina en otras localizaciones del organismo.

### Etiología

#### Bucal

Dentro de la boca, la descomposición bacteriana de partículas de alimentos, células, sangre y algunos componentes de la saliva como las proteínas y otros agentes químicos producen componentes más simples como aminoácidos y péptidos; a partir de éstos se producen muchas sustancias volátiles (ácidos grasos y componentes de sulfuro). Otros productos de descomposición pueden pasar a formar parte de las vías metabólicas de las bacterias en la boca y se van desdoblando en compuestos volátiles, en particular aminoácidos que contienen sulfuro, como metionina, cisteína y cistina.

Esto da como resultado compuestos sulfúricos volátiles (CSVs) como el sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ), metilmercaptano ( $CH_3SH$ ), el dimetilsulfuro ( $CH_3SCH_3$ ) y otras sustancias químicas (cadaverina y putrescina). En el aire de la boca humana se han detectado unos 400 compuestos volátiles. Se ha hallado que son más de 300 las bacterias bucales que causan las concentraciones detectables de CSVs asociadas con la halitosis, con más de 80% de especies de placa subgingival solamente.

Se han hallado concentraciones más altas de CSVs en los gases bucales emitidos por pacientes con enfermedad gingival y caries que en los pacientes sanos.

Las bacterias anaeróbicas gramnegativas presentes en caries e intraperiodontales también producen CSVs.

Ellas también se encuentran en la capa de recubrimiento lingual, sobre todo en el tercio dorsal posterior donde quedan la mayor parte de los restos alimentarios.

Si bien las proteínas salivales son apropiadas para la proteólisis bacteriana, ésta contiene además factores inmunes como inmunoglobulinas específicas. La oxigenación de la saliva inhibe la formación de bacterias anaeróbicas. El habla y la deglución ponen a los dos tercios anteriores de la lengua en contacto con las rugosidades del paladar, lo que sirve para limpiar esta parte de la lengua. Finalmente, cualquier patógeno convive con cientos de otros patógenos, anaeróbicos y aeróbicos, halitóticos y cariogénicos, como también con los cambios ambientales que crean éstos. Por ejemplo, el azúcar en la cavidad oral se metaboliza por bacterias aeróbicas, muchas de las cuales producen ácidos como productos residuales. Estos ácidos reducen el pH del sistema por debajo del nivel en el cual las bacterias anaeróbicas halitóticas pueden alimentarse o reproducirse. Lamentablemente, también provocan cavidades.

Otras causas bucales de la halitosis pueden ser la ulceración a causa de diabetes, herpes o trauma, las complicaciones posoperatorias de una amigdalectomía, o cirugía reconstructora oral, cánceres bucales, abscesos dentales, candidiasis, alimentos impactados, restauraciones inapropiadas de los dientes, uso de productos



de tabaco, alcohol y/o dentaduras sucias. Desde hace siglos se ha reconocido que los alimentos ricos en compuestos de sulfuro, como ajos, cebollas o curries (que contienen ambos), son otras de las causas de olor desagradable.

### Sistémica

Otras causas de halitosis se relacionan con la excreción en la saliva de metabolitos normales (o anormales) de procesos y funciones corporales no orales.

En esta relación entre halitosis y enfermedad sistémica encontramos los siguientes olores:

Daño hepático → azufre-huevo podrido

Cirrosis → a ratón

Uremia → amoníaco

Dializados → pescado

Diabetes → manzana podrida-acetona

Disfunción intestinal → rancio fuerte

Comida grasa → agrio-heces

GUNA → hierba podrida

Enfermedad periodontal → fétido-cadáverico

Anoréxico-dieta → acetona

Las causas respiratorias de la halitosis incluyen la sinusitis, la tuberculosis, los carcinomas bronquiales, los microorganismos extraños alojados en la cavidad del seno y hasta una faringitis simple. Las discrasias sanguíneas como la leucemia y el cáncer de pulmón producen igualmente mal olor. La xerostomía, o boca seca crónica, que a menudo es consecuencia del avance de los años, de la irradiación de la cabeza y la nuca, que se emplea para el tratamiento de muchos cánceres, de algunos medicamentos, etc., es causa también de mal aliento.

La función salival de los pacientes con xerostomía se debilita, lo que puede agravar o precipitar la periodontitis o simplemente aumentar la concentración salival de los CSVS e incrementar por ende su concentración en el aire espirado. Una disminución del flujo salival asociado con los ciclos circadianos del sueño es lo que provoca el *aliento matinal*, que casi todos sufrimos.

### Diagnóstico

El profesional que recibe a un paciente que refiere "mal aliento" o bien lo sospecha en la consulta tiene dos caminos para diagnosticarlo.

El primero requiere un operador con experiencia en el tema y que haya desarrollado un grado de sensibilidad olfatoria con respecto a compuestos específicos; el proceso es muy subjetivo pero útil en el caso de que no se disponga de la tecnología adecuada para el diagnóstico; a esto debe sumarse todo lo citado con anterioridad en cuanto a etiología, un prolijo examen y las anamnesis del paciente observando lo siguiente:

- 1) El aire espirado por la boca es fétido y por la nariz no lo es: la causa radica en la boca.
- 2) El aire espirado por la nariz es fétido y por la boca no lo es: la causa está por encima del velo palatino.

3) Ambos aires son igualmente fétidos: causa radicada en faringe, amígdalas, aparato respiratorio, sistema digestivo, otras sistémicas.

4) En boca:

- Posibles caries, obturaciones y prótesis mal ajustadas. Áreas retentivas de alimentos, flemones, gingivitis, periodontitis, abscesos periodontales, retención de placa bacteriana y sarro supragingival.
- Además de dientes y encías, con especial atención a cualquier factor retenedor de placa bacteriana, debemos explorar el dorso de la lengua, principal depósito de gérmenes anaerobios responsables de la producción de gases sulfurosos malolientes.
- Las mucosas y las mejillas también deben explorarse en busca de úlceras, aftas u otras lesiones orales. En general debemos prestar atención a todo elemento favorecedor de la retención de placa dental.

El segundo camino diagnóstico consiste en recurrir a la tecnología disponible que comprende: monitores portátiles de sulfuro, cromatografía de gases, detectores de llama fotométrica, tests colorimétricos, etc.

Debido a que estos procedimientos de medición varían desde los más limitados pero convenientes hasta los más caros y pesados, una gran cantidad de investigación dental se dedica a establecer una correlación de costo más bajo para los reconocidos marcadores clínicos de la halitosis, que se utilizan como instrumentos para determinar los niveles de las sustancias químicas implicadas en ella.

Entre los monitores de sulfuro el más popular y accesible es el HALIMETER, del cual existen varios modelos. Es un aparato que detecta los gases sulfurosos volátiles y puede medirlos en ppb (partes por billón). Mide la presencia de estos gases producidos por gérmenes anaerobios principalmente, y se considera que son de olor ofensivo y desagradable cuando superan la cifra de 100 ppb, siendo muy ofensivos a partir de los 150 ppb.

El test con el Halimeter permite además averiguar si el origen de la halitosis es lingual, gingival y/o nasal. La conveniencia de realizar este test el primer día o en posteriores visitas depende del criterio de cada profesional. En bocas normales se miden 70-80 ppb (partes por billón); 150 ppb indican mal aliento y existen casos en que se ha llegado a medir hasta 2.000 ppb.

Un complemento del monitor de sulfuro, también accesible es el BANA test (n-benzoyl-dl-arginina-naptilamida) (Lab. Oral-B), que es un examen colorimétrico que detecta la presencia de microbios en paradencia y lengua que generan mal olor. Consta de unos tubos con tiras secantes reactivas en donde se coloca material tomado del espacio interdentario con un hisopo, con cureta del fondo de bolsa o del dorso de lengua con espátula. Para interpretar los resultados se debe usar un criterio clínico NEGATIVO: no se observa color azul; POSITIVO: desde trazos de azul, pasando por ligeras muestras, hasta un fuerte color evidenciado sobre fondo marrón. Las desventajas de este test son que detecta un número limitado de patógenos y no provee información acerca de la sensibilidad antibiótica.

Un p  
halitosis  
para dif  
de los q  
él y de  
pero est  
estos úti  
tado. Ha  
no pres  
conoce  
toria" y  
cológico  
de que  
cuerpo,  
en trast  
sospech

### Preven

Pauta  
o halite

- Láve  
pués  
moja  
más  
húme  
bicar
- Cepí  
ense
- Utilí  
tos d
- Béba
- Evite  
(ceba
- Cámi
- Evite  
ment
- Cons
- Coni  
boca

### Tratar

Es  
correct  
certeza  
ble co  
dolenc  
conoci  
Segu  
la orie

- 1) Ha
- 2) Ha
- 3) Ha
- 4) Ha

El t  
objetiv



Un párrafo aparte en diagnóstico merece la llamada *halitosis imaginaria*. El profesional debe estar preparado para diferenciar los pacientes que emiten mal olor fuerte de los que emiten olor más leve pero son más sensibles a él y de los que tienen ínfima o nula emisión de mal olor pero están convencidos de que su aliento es terrible. En estos últimos ningún tratamiento convencional dará resultado. Hay personas con complejo de mal olor crónico que no presentan evidencia objetiva de éste, fenómeno que se conoce en psiquiatría como "síndrome de referencia olfatoria" y se describe como una situación de "distres" psicológico (angustia, pena, dolor) que resulta de la creencia de que se emanan olores ofensivos desde alguna parte del cuerpo, por lo general la boca. Esta entidad puede derivar en trastornos afectivos y esquizofrenia por lo que ante la sospecha se debe derivar al médico psiquiatra.

### Prevención

Pautas generales para prevenir (y tratar) el mal aliento o halitosis:

- Lávese con poca o nada de pasta dental los dientes después de cada comida. En lugar de la pasta, puede mojarse el cepillo en  $\frac{1}{2}$  vaso de solución fisiológica más una cucharada de agua oxigenada y, una vez húmedo colocar las cerdas sobre un recipiente con bicarbonato de sodio y cepillar.
- Cepílese también la lengua en cada cepillado o empleense limpiadores de lengua.
- Útilcese el hilo dental para retirar células muertas, restos de alimentos y bacterias de entre los dientes.
- Bébase abundantemente agua para evitar una boca seca.
- Evítense alimentos que producen un aliento fuerte (cebolla, ajo).
- Cámbiese de cepillo dental cada tres meses.
- Evítense el alcohol, el cigarrillo, las comidas condimentadas (ajo-cebolla), las grasas.
- Consúmanse vegetales, jugos cítricos, jugo de ananá.
- Control de la secreción normal de saliva en boca (la boca seca produce mal aliento).

### Tratamiento

Es totalmente imposible establecer un tratamiento correcto y eficaz si no se cuenta con un diagnóstico de certeza, esto es, primero debe investigarse todo lo posible con todos los medios a nuestro alcance sobre la dolencia de nuestro paciente. Una vez obtenido este conocimiento se puede hablar de tratamiento.

Según el tipo de halitosis diagnosticada se establecerá la orientación del tratamiento:

- 1) Halitosis fisiológica: medidas de higiene general
- 2) Halitosis secundaria a patología oral: odontólogo/estomatólogo
- 3) Halitosis extraoral: médico clínico/estomatólogo
- 4) Halitosis imaginaria/halitofobia: estomatólogo/médico psiquiatra

El tratamiento puede dividirse en 4 grupos según el objetivo principal:

- 1) Objetivo de enmascarar: pastillas de mentol sin azúcar, goma de mascar sin azúcar, enjuagues bucales, atomizadores y sprays bucales, etc.
- 2) Objetivo antibacteriano: clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, triclosán, etc.
- 3) Objetivo de convertir las formas volátiles de CSVS en no volátiles: bicarbonato de sodio, cloruro de cinc, agua oxigenada
- 4) Objetivo combinado: baño de boca: triclosán más cloruro de cinc, baño de boca: clorhexidina más agua oxigenada más perborato de sodio

Los tratamientos más avanzados como uso de antibióticos están raramente indicados, salvo en los casos de infecciones orales posoperatorias.

## XEROSTOMÍA E HIPERSALIA

### Introducción

Entre los trastornos de flujo salival se distinguen dos grandes cuadros: los que cursan con un descenso de la secreción salival (hiposecreción) y los que presentan un aumento de ella (hipersecreción).

Antes de comentar estos dos temas cabe una breve reseña sobre las *glándulas salivales* (GS) y el papel de su secreción en boca: *la saliva*.

Las GS mayores (grandes productoras) son tres: parótidas, submaxilares y sublinguales.

Las más importantes son las parótidas, que se sitúan en la región media y posterior de las mejillas, delante de los oídos, y vierten su secreción (con predominio seroso) en la boca a través del conducto de Stenon o Stensen. Las submaxilares o submandibulares se sitúan en la porción posterior del piso de la boca y vierten su contenido (con predominio mucoso) por el conducto de Wharton. Las sublinguales (mixtas) se sitúan en la base de la lengua, en un plano superior que las submaxilares, y vierten su contenido por el conducto de Rivinus.

La producción normal diaria de *saliva* total es de cerca de 1.000 a 1.500 mL. Alrededor de 200 mL se secretan durante las comidas y el resto corresponde a saliva no estimulada o de reposo. En este último estado se produce 0,3 mL por minuto y 10 veces más en estados de estimulación salival (2 a 3 mL por minuto). Se considera anormal una cantidad de saliva total no estimulada (STNE) menor de 0,1 a 0,2 mL por minuto y de saliva total estimulada (STE) menor de 0,5 a 0,7 mL por minuto. Una disminución del 50% de STNE provoca la sensación de boca seca. Normalmente la STNE es la que aporta mayor valor clínico en el diagnóstico de boca seca y la que se observa para la evaluación de la xerostomía de un individuo. Es neutra o ligeramente ácida (pH de 6,4-6,9). Su composición tiene un 99,5% de agua y el 0,05% restante son iones como Na, K, cloruros, bicarbonato y fosfatos, agentes antibacterianos, mucina y enzimas (ptialina o amilasa salival, lipasa lingual y lisozima entre las principales).

Su secreción es continua con variantes cualicuantitativas, sobre todo antes y durante las comidas. El 85% del



flujo salival se debe a estimulación del gusto, el resto a la estimulación mecánica de la masticación.

Es el sistema nervioso autónomo quien se ocupa de un minucioso control de la secreción salival a través de la estimulación simpática y parasimpática. Ante los estímulos gustativos el sistema parasimpático produce un aumento rápido de volumen de saliva, siendo la intensidad del flujo mayor en un primer momento y estabilizándose con posterioridad. La estimulación simpática produce un aumento de secreción pero de menor intensidad. En líneas generales se sabe que la estimulación de ambos sistemas provoca un incremento de la concentración de los componentes orgánicos e inorgánicos salivales. La salivación fisiológica debe considerarse como la resultante de los efectos concertados de las dos innervaciones simpática y parasimpática.

La secreción continua de saliva en condiciones de reposo parece relacionarse con la liberación constante de pequeñas cantidades de acetilcolina en el interior de la glándula.

La saliva estimulada se origina a consecuencia de dos tipos de reflejo, el reflejo salival incondicionado y el condicionado. El primero es el que se produce a través de un estímulo gustativo masticatorio, por dolor o por irritación oral, faríngea o gástrica. Es congénito y no requiere aprenderse.

El reflejo salival condicionado, en cambio, se desencadena por estímulos que se originan en uno de los órganos de los sentidos especiales como vista, olfato, oído o tacto. El entrenamiento y la experiencia forman la base para el desarrollo de este tipo de reflejo.

Tiene 6 funciones primordiales que son:

- 1) Lubricar y humedecer los labios y la mucosa bucal.
- 2) Higiene bucal, con eliminación de restos alimentarios.
- 3) Ayudar a la formación de un bolo alimenticio lubricado que se degluta fácilmente.
- 4) Digestión (enzimas).
- 5) Antibacteriana-antiviral-antimicótica.
- 6) Amortiguadora del pH por su contenido en fosfatos y bicarbonato (alcaliniza).

Por último, cabe acotar que son los órganos del complejo cráneo-facial-oral-dental que más relacionan la salud oral con la sistémica.

### Xerostomía

Su denominación es un neologismo posiblemente del siglo XIX o XX, cuyos dos componentes etimológicos son de origen griego: xéros (seco) más stóma (boca).

En términos patológicos es la sequedad de la boca por mal funcionamiento de las glándulas salivales.

Clínicamente se manifiesta como una disminución en la producción de saliva en la que puede variar la cantidad y la viscosidad.

### Prevalencia

En la población general es de un 10% y existe una relación lineal con la edad: es más frecuente en las per-

sonas mayores que en los jóvenes. No hay significativas diferencias entre sexos (ligera incidencia femenina en la menopausia). Definida como sensación subjetiva de sequedad de boca, los porcentajes son 33% de pacientes oncológicos con cuidados paliativos, 77% de pacientes terminales hospitalizados, 30% en pacientes con SIDA.

### Etiología

Es variada y podemos agruparla de la siguiente manera:

1. *Iatrogénica*: secundaria a diversos tratamientos con fármacos como antihipertensivos, antihistamínicos, diuréticos, etc., que suelen tener un componente anticolinérgico importante.
2. *Secundaria a cirugía (aplasia), quimioterapia o radioterapia* de zonas cercanas a las glándulas.
3. *Enfermedades autoinmunes* (síndrome de Sjögren): xerostomía caracterizada por una infiltración linfocitaria que destruye las glándulas salivales y las lacrimales. En ocasiones se asocia con otros procesos reumáticos.
4. *Otros factores*: emocionales, deshidratación, diabetes, enfermedades neurológicas, cambios fisiológicos por la edad, etc.

Los puntos 2 y 3 se han desarrollado debidamente en los capítulos 22 y 25, por lo que no nos referiremos a ellos.

Los fármacos son los responsables de la mayoría de los casos de xerostomía de larga evolución; ésta puede persistir mucho tiempo después de abandonar la medicación.

En orden de incidencia de este efecto secundario son:

*Antipsicóticos*: a) fenotiazinas (p. ej., *clorpromazina*); b) butifronas (p. ej., *haloperidol*).

*Antidepresivos*: a) tricíclicos (p. ej., *imipramina*, *amitriptilina*); b) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., *fluoxetina*, *fluvoxamina*).

*Otros*: a) ansiolíticos (p. ej., *diazepam*); b) antiespasmódicos anticolinérgicos (p. ej., *atropina*); c) antidiarreicos (p. ej., *loperamida*); d) antihistamínicos (p. ej., *loratadina*, *clorfeniramina*); e) diuréticos (p. ej., *hidroclorotiazida*); f) descongestivos nasales (p. ej., *pseudoefedrina*); g) broncodilatadores (p. ej., *salbutamol*); h) antiparkinsonianos (p. ej., *levodopa*).

Las alteraciones emocionales (angustia, estrés, miedo) producen xerostomía por generar trastornos del sistema nervioso vegetativo.

La *deshidratación* produce xerostomía por disminución del consumo de agua, pérdida de agua a través de la piel (fiebre, quemaduras, transpiración), pérdida de sangre, diarrea, desnutrición calórico-proteica y deficiencia de mucinas salivales.

La *diabetes insípida* produce xerostomía por la poliuria y la *diabetes mellitus* porque hay diuresis osmótica.

Algunas *enfermedades neurológicas* como el mal de Alzheimer también cursan con xerostomía.

La mayor incidencia de xerostomía en personas de edad avanzada se debe en un 90% de los casos a los efec-

tos se  
alguna  
de los  
la me  
mucos

### Conse

La s  
tual, a  
la leng  
cuello  
de la b  
geusia  
dolor  
sistent

### Tratar

Cor

— resta  
na  
— resta  
— no u  
— bebi  
larg  
— mar  
odo  
— usar  
quir  
reec

Pue  
clorato  
de la s

Clo

útil cu

todavi

sia bu

porqu

Dosis:

(1/2 c

Pile

emple

Sus el

simpa

tembl

traind

Sal

nica c

metilp

tol, fl

ciales

demás

bucal

ceta n

En

se ha

Hosp

ciones



significativas  
menina en la  
subjetiva de  
de pacientes  
de pacientes  
con SIDA.

tos secundarios de la medicación que consumen. En alguna medida se puede deber al envejecimiento natural de los órganos (en este caso las GS) y en las mujeres, a la menopausia, que naturalmente produce sequedad de mucosas por la deficiencia estrogénica.

### Consecuencias

La sequedad oral se puede percibir en un examen habitual, al observarse la mucosa sin brillo, delgada y pálida, la lengua fisurada y atrofada, candidiasis oral, caries de cuellos e incisales, la saliva escasa (en especial en el piso de la boca), gruesa y espumosa, disfagia, disfonía y disgeusia, glosoprosis, glosodinia, aumento de volumen y dolor de las glándulas salivales, la garganta (tos seca persistente).

### Tratamiento

Como medidas generales se recomienda:

- restringir el consumo de café o de refrescos con cafeína
- restringir el consumo de bebidas alcohólicas
- no usar colutorios que contengan alcohol
- beber frecuentemente pequeños sorbos de agua a lo largo del día y/o chupar pequeños trozos de hielo
- mantener una rigurosa higiene dental y consultas al odontólogo
- usar goma de mascar saborizada sin azúcar (estimula quimiorreceptores de las papilas gustativas y mecanorreceptores)

Puede tratarse usando medicamentos sialólogos como clorato potásico o pilocarpina y/o sustitutivos artificiales de la saliva (saliva artificial).

**Clorato potásico:** poco usado actualmente puede ser útil cuando no se dispone de otra medicación. Se vende todavía en farmacias en forma de pastillas para antisepsia bucal y tiene acción sialológica. Su venta es con receta porque se usa como componente de explosivos caseros. Dosis: 200 mg (1 comprimido) c/4 h (adultos) y 100 mg (1/2 comprimido) c/4 h (niños > 6 años).

**Pilocarpina:** es un potente agente colinérgico que se emplea en dosis de 5 mg cada 6 a 8 h (Tensio-cap-Wetol). Sus efectos adversos se relacionan con los efectos parasimpaticomiméticos, que pueden incluir sudoración, temblor muscular, náuseas, vómitos o diarrea. Está contraindicado en asmáticos y en glaucoma.

**Saliva artificial:** contiene sustitutos de la saliva orgánica como cloruros de K, Na, Mg, Ca, sulfato de K, metilparabeno, hidroxipropilmetilcelulosa, sorbitol, xilitol, fluoruro de Na 2ppm y PH 7. Las fórmulas comerciales incluyen siempre los cloruros y algunos de los demás componentes (solución oral NAF, humectante bucal Pharmatrix). También se puede preparar como receta magistral.

En el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (España) se ha desarrollado y está experimentándose junto con el Hospital Assuta de Tel-Aviv (Israel) y otras 10 instituciones europeas un microsensor que se coloca en la zona

posterior de la boca y que produce electroestimulación en la innervación de las GS.

### Hipersaliva

Se utiliza el término de hipersaliva, hipersecreción, hipersalivación o pialismo para describir el aumento del flujo de saliva.

El término sialorrea debe limitarse al síntoma complejo consistente en la "sensación falsa" de que existe un aumento del flujo de saliva. En realidad la salivación no está aumentada sino que existe una alteración en la deglución o una incontinencia labial que determina que el individuo acumule saliva y no pueda deglutirla, vertiéndola hacia el exterior.

Son escasos los estudios epidemiológicos de esta sintomatología y existe dificultad para encontrar series significativas, quizá porque los problemas orales que ocasiona no son tan importantes como los de la hiposalivación.

### Etiopatogenia

Existe un amplio espectro de causas que pueden originar una hipersecreción salival y generalmente se encuentran varios factores simultáneos que influyen sobre la secreción salival de forma sinérgica.

**Condiciones fisiológicas:** por lo general los lactantes presentan una descarga salival o babeo hasta que se desarrollan los reflejos musculares que inician la deglución y el cierre labial. Más adelante, la erupción de la dentición junto con el incremento de la actividad oral puede provocar salivación excesiva. También los alimentos ácidos y dulces provocan mayor secreción salival. Asimismo durante el embarazo existe un aumento de la salivación sobre todo entre el segundo y el quinto mes de gestación.

**Causas patológicas:** alteraciones del aparato digestivo. Origen oral: dolor, pulpitis, problemas periodontales, irritantes locales (heridas producidas por prótesis mal adaptadas o por dientes rotos y afilados). El flujo salival aumenta por excitación de las terminaciones sensitivas de la región y la puesta en marcha del mecanismo secretor como factor defensivo. Las alteraciones inflamatorias faríngeas o la amigdalitis pueden originar también hipersecreción salival.

**Causas esofágicas:** espasmos, cáncer, introducción de cuerpos extraños en el esófago. Se produce generalmente en niños de forma accidental al introducirse objetos en la boca que pasan al esófago.

**Causas gástricas:** úlcera duodenal que cursa con pirosis e hiperclorhidria; se produce una sialorrea cuya finalidad es la neutralización del ácido.

**Causas intestinales:** helmintiasis.

**Causas hepáticas:** litiasis, hepatitis viral. Intoxicaciones exógenas por mercurio, yodo, arsénico o plomo y endógenas como uremia.

**Causas neurológicas:** neuralgias faciales, enfermedad de Parkinson, auras epilépticas.

**Causas disendocrínicas:** hipertiroidismo y pseudohiperparatiroidismo.

**Causas farmacológicas:** determinados fármacos pueden alterar la producción de saliva. El mecanismo de



acción es múltiple y actúan por diversas vías produciendo una amplia variedad de efectos farmacológicos. Pueden alterar los receptores de la acetilcolina o inhibir la colinesterasa. Los fármacos implicados más comunes son: la pilocarpina, yoduros, L-dopa, litio.

**Otras causas:** disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day, que se caracteriza por transpiración excesiva, sialorrea, erupciones cutáneas, labilidad emocional y grandes fluctuaciones de la tensión arterial. Hay retraso del crecimiento y la deambulación. La sialorrea es muy acentuada. Es hereditaria autosómica recesiva.

En la rabia también hay ptialismo.

En 1989 Lieblich describió una nueva forma de sialorrea denominada paroxística-idiopática en la que se produce una salivación excesiva 1 a 2 veces por semana con una duración de 2 a 5 minutos, esto precedido de náuseas y dolor epigástrico. En las resecciones mandibulares y labiales también hay hipersialia.

Se observa en condiciones de retraso mental y síndrome de Down (genética: trisomía del par XXI).

### Diagnóstico

Se realizará a través de la anamnesis y la exploración. La exploración oral revela una excreción abundante a nivel de los ostium de los conductos de las GS mayores.

Hay que palpar las glándulas y ver si existe aumento o hipertrofia de la masa glandular, así como la consistencia y si existe induración.

Los test sialométricos comprenden desde los más simples como el test del terrón de azúcar (el tiempo que permanece íntegro al colocarlo en el dorso de la lengua debe ser muy inferior a los 3 minutos) hasta los sialómetros manuales o aparatos complejos como el *periotrón*.

### Consecuencias

Varían de acuerdo con la intensidad de la hipersecreción. Es frecuente que se produzca descamación labial, queilitis angular y dermatitis a nivel del mentón en pacientes expuestos a babeo continuo. Puede presentarse fatiga muscular al obligar el exceso de saliva a una constante deglución y pérdida del sellado labial. También se producen cambios en el sentido del gusto (ácido, azucarado, metálico). Es para cualquier paciente que lo padece una barrera social importante ya que termina por presentar un aspecto poco agradable con facies característica por el babeo y olor consiguiente al cúmulo constante de saliva.

### Tratamiento

El tratamiento eficaz requiere un control del agente o los agentes etiológicos. Así, la actitud lógica consiste en reducir o suprimir los factores implicados. Si el responsable es un fármaco se debería eliminar o cambiar si ello es factible.

Se ha utilizado para el control de la sialorrea la administración de fármacos atropínicos, antiespasmódicos o neuropsicótropos con fuerte acción anticolinérgica; sin

embargo son medianamente eficaces y no deben administrarse de forma prolongada debido a los efectos secundarios.

La prescripción de estos agentes anticolinérgicos, como la atropina, está contraindicada en pacientes con glaucoma, cardiopatía, alergia al fármaco, hipertrofia prostática o enfermedad obstructiva gastrointestinal. Tienen interacción con antihistamínicos, antituberculosos, IMAO, fenotiacinas y propanolol.

Otro agente anticolinérgico utilizado es la metantelina o bromuro de propantelina. Este fármaco se emplea por su acción antimuscarínica. La pauta propuesta por algunos autores para su uso en actuaciones operatorias dentales como la toma de impresiones es de 30 mg de propantelina 30-60 minutos antes del registro. Se han ensayado otras pautas dentro de la operatoria dental (cementado de brackets, toma de impresiones). Una de ellas consiste en preparar una solución de propantelina a la concentración de 6 mg/mL e inyectarla en la mucosa bucal a nivel de los conductos de Stenon. Se obtiene un resultado rápido. El comienzo de acción es a los 5-10 minutos y persiste durante unas horas. Se debe evitar la utilización de este procedimiento cuando el paciente este tomando anticolinérgicos por otras causas como enfermedad de Parkinson.

La toxina botulínica de tipo B parece mejorar la sialorrea que experimentan los pacientes con enfermedad de Parkinson, según un estudio en 16 enfermos dirigido por William G. Ondo, del Colegio de Medicina Baylor en Houston, que se publica en el último número de *Neurology*.

Previamente se había observado que la toxina B tenía una particular predilección por las glándulas salivales, aunque el fenómeno no se había estudiado. Los enfermos del ensayo recibieron inyecciones de toxina B o placebo en sus glándulas salivales. Un mes después fueron evaluados con cuestionarios y con rayos X. El tratamiento produjo una significativa mejoría de la sialorrea en las pruebas, y una reducción de la secreción de saliva, aunque en este último aspecto la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las conclusiones apuntan a que la toxina botulínica de tipo B, comercializada por la compañía Elan Pharmaceuticals con el nombre de Myobloc, es un enfoque seguro y efectivo para este trastorno asociado con la enfermedad de Parkinson. Hubo algunos efectos secundarios, como boca seca, ligero dolor de cuello y diarrea, en pocos pacientes, pero la terapia no empeoró el curso de la enfermedad. La toxina botulínica A comercializada por los Laboratorios Allergan-Loa con el nombre de Botox puede ser una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la sialorrea de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. La sialorrea es un síntoma discapacitante en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con compromiso bulbar y su frecuencia puede alcanzar hasta el 20%. Debido a que el empleo de anticolinérgico no sólo es ineficaz en algunas ocasiones sino que los efectos colaterales se toman inaceptables, se han intentado otros recursos terapéuticos. Es el caso de la toxina botulínica A (TBA), con la cual expertos de la Universidad de Würzburg (Alemania) efectuaron una experiencia en 5 pacientes.

## CAPÍTULO

Se ha utilizado con éxito de forma excepcional la aplicación de parches transcutáneos de escopolamina con buenos resultados en niños con babeo que presentan cierto grado de retraso mental. También reduce además de la sialorrea, las náuseas y el vómito en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugía oral.

La decisión de realizar procedimientos quirúrgicos en general se reserva para un porcentaje particularmente pequeño de pacientes, sobre todo para los que presentan parálisis cerebral. Se han propuesto diferentes técnicas con resultados variables. Se puede realizar la sección de la cuerda del tímpano, la ligadura del canal del Wharton o Stenon o la técnica de Wilkie (derivación de los canales de Stenon y eliminación de las glándulas submandibulares).

La irradiación con dosis de 4.000 rads para obtener atrofia glandular está formalmente contraindicada en razón de degeneraciones que podrían inducir aparición de tumores u osteorradionecrosis.

En definitiva es fundamental la supresión de los factores favorecedores detectados a través de la anamnesis para dar paso a una actitud terapéutica más o menos agresiva según la etiología. El cuidado de estos pacientes muchas veces requiere la intervención de especialistas de diferentes disciplinas para llegar así a una resolución satisfactoria del proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bydlowski SP. Fisiopatología da Halitose/Halitosis physiopathology. Douglas CR. Fisiologia aplicada à prática odontológica. São Paulo, Pancast. 1988. pp. 757-61, tab.
- Cardoso MC de Almeida Freitas, AP de Fraga, Marques DF, Morisso MF, Pedron de Oliveira P. Xerostomia: sensação ou hipoprodução das glândulas salivares? Xerostomia: sensation or decrease in salivary secretion? Pró-fono Setembro-diciembre de 2002; 14(3):325-330.
- Ellies M. Experimental and clinical investigations on the inhibition of secretion of the major salivary glands with botulinum toxin A. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Sekretionshemmung der Kopfspeicheldrüsen durch Botulinum Toxin A. Laryngorhinootologie. 82(10):713-4, octubre de 2003.

- Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod febrero de 2004; 97(2): 190-5.
- Esguep Sarah A, Zegers CA, Tupper M, A Smith F. Estudio histopatológico de glándulas salivales menores en alcohólicos/An histopathological study of minor salivary glands in alcoholic patients. Odontol Chil abril de 1993; 41(1):33-7.
- Fleming ML, Romero LF, Yusti V, Romero DJ, Romero RA. Etiología y manejo de la halitosis/Management and etiology of the halitosis. Rev Soc Méd Quir Hosp Emerg Pérez de León junio de 1999; 30(1):61-4.
- González-Paredes CA, Harrah Becerra VP, Yepes Ochoa JF. Percepción de xerostomía en un grupo de pacientes adultos hipertensos/Perception of xerostomia in a group of hypertensive adult patients. Univ Odontol diciembre de 2001; 22(50):15-19.
- Hunter CM, Niles HP, Lenton PA, Majerus GJ, Vázquez J, Kloes C, Subramanyam R, Williams M, Cummins D. Breath-odor evaluation by detection of volatile sulfur compounds—correlation with organoleptic odor ratings. Compend Contin Educ Dent setiembre de 2003; 24(9 Suppl):25-8.
- Jong-Lyel Roh MD, PhD; Hyo Seon Kim MD; Ah-Young Kim MD. The Effect of Acute Xerostomia on Vocal Function. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:542-546.
- Juanes JL, González MC. Fármacos que inducen xerostomía/Xerostomia inducing drugs. Rev Soc Odontol Plata agosto de 2003; 16(32):32-33.
- Lin MI, Flaitz CM, Moretti AJ, Seybold SV, Chen JW. Evaluation of halitosis in children and mothers. Pediatr Dent noviembre-diciembre de 2003; 25(6):553-8.
- Lunardon R, Bastianello MJ. Evaluación radioisotópica de la respuesta a la toxina botulínica Tipo A en sialorrea asociada a enfermedades neurológicas. Alabim Journal 8(31): January 2006.
- Montoya CV, Alvarez Chacón R, Pérez Romero BE, Chío MW. Prurito anal, nasal, buxismo y sialorrea en niños con enterobiasis o ascariasis/Anal and nasal pruritus, buxism and sialorrea in children with enterobiasis or ascariasis. Acta pediátr. México julio-setiembre de 1985; 6(3):122-4.
- Outhouse TL, Al-Alawi R, Fedorowicz Z, Keenan JV. Raspado de la lengua para el tratamiento de la halitosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Porter SR, professor of oral medicine<sup>1</sup>, C Scully, dean and director of studies and research<sup>1</sup>. Oral malodour (halitosis) Porter and Scully BMJ 2006; 333:632-635.
- Yaegaki K, Coil JM. Examination, classification and treatment of halitosis; clinical perspectives. J Can Dent Assoc 2000; 66:257-61.

El presente artículo tiene como objetivo principal describir y clasificar los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato.

## CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la DM en las siguientes categorías clínicas:

- DM tipo 1 o insulina dependiente (IDDM)
- DM tipo 2 o no insulina dependiente (NIDDM)
- Diabetes gestacional (DGM)
- Insulinorresistencia y la glucosa
- Diabetes asociada con otras patologías

El presente artículo tiene como objetivo principal describir y clasificar los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato.

## CONCLUSIONES

El presente artículo tiene como objetivo principal describir y clasificar los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato. Se describen los síntomas de consulta frecuente que se relacionan con la alteración de la secreción salivaria y la alteración de la percepción del gusto y el olfato.





## Manifestaciones orales en el paciente diabético

Sofía Goldstein

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se considera un síndrome que agrupa diferentes enfermedades crónicas, en general de etiología hereditaria, y se caracteriza por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos.

Esta alteración global metabólica se produce por una insuficiente actividad periférica de la insulina que no siempre se debe a una disminución cuantitativa de ésta. El déficit parcial o total de esta hormona segregada por el páncreas trae como consecuencia el aumento de glucosa en sangre y su presencia en orina, ya que en condiciones metabólicas normales no debe hallarse.

La DM afecta a cerca del 4 al 6% de la población mundial y casi un 80% de los casos aparece después de los 50 años de edad. Debido al aumento de la incidencia de esta enfermedad se considera que el 20% de la población mayor de 65 años tiene DM.

Esta enfermedad se caracteriza por manifestaciones de tipo vascular como la macroangiopatía y la aterosclerosis y la microangiopatía, que se extiende a diferentes órganos y conduce a la aparición de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética.

Además se observan manifestaciones de tipo metabólico que se originan a partir de estados hiperglucémicos con aparición de glucosuria, poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

### CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la DM en las siguientes categorías clínicas:

- DM tipo 1 o insulino dependiente (DMID)
- DM tipo 2 o no insulino dependiente (DMNID)
- Diabetes gestacional (DG)
- Intolerancia a la glucosa
- Diabetes asociada con otras patologías

### Diabetes tipo 1

Abarca aproximadamente el 15% de la población diabética. Ocurre por lo general, en niños y adolescentes pero puede aparecer a cualquier edad. Hay absoluta deficiencia de secreción de insulina que se suple con la administración exógena para prevenir la cetoacidosis.

La etiopatogenia se resume en un proceso facilitado por la presencia de determinados alelos de clase II en el brazo corto del cromosoma, el cual, a partir de la acción de una infección viral, toxinas o fracciones proteicas de diverso origen alimentario, desencadena en una autoagresión de origen inmunitario celular y humoral que ataca y destruye las células beta de los islotes de Langerhans, productoras de insulina.

Cuando los niveles de insulina caen por debajo de los límites fisiológicos, dejan de producir los efectos metabólicos reguladores de la glucemia y se altera el balance proteico y lipídico.

Esta alteración de la regulación metabólica conduce a un estado de hiperglucemia con tendencia a la cetoacidosis, la desnutrición proteica progresiva y un deterioro generalizado que incluye el equilibrio ácido-base y el balance hídrico con la consiguiente repercusión clínica, que implica la posibilidad aguda de muerte o crónica de complicaciones degenerativas si el proceso no se controla.

### Diabetes tipo 2

Se caracteriza por un defecto de la secreción de insulina o una disminución de la sensibilidad tisular frente a ella.

La población que padece la DM de tipo 2 constituye alrededor del 80% de la población total de diabéticos y afecta fundamentalmente a personas mayores de 40 años.

El riesgo de desarrollo del tipo 2 de la DM aumenta con la edad, la falta de actividad física, el antecedente de diabetes gestacional, la obesidad, la hipertensión y las dislipidemias.



En general este tipo de diabetes cursa por años sin diagnóstico ya que la hiperglucemia evoluciona sin síntomas. Sin embargo, el riesgo de desarrollo de las complicaciones a nivel macrovascular y microvascular es muy alto. Estos pacientes no requieren insulina para evitar la cetosis pero la pueden requerir en determinados períodos para controlar la hiperglucemia.

Las personas con DM de tipo 2 responden de manera satisfactoria al descenso de peso, el control de la dieta, la actividad física y los hiperglucemiantes orales.

Cabe mencionar una subclase no considerada por la OMS que se denomina "maturity onset diabetes of the young" (MODY). En estos casos los pacientes presentan su enfermedad a una edad por debajo de los 25 años, siendo de carácter familiar y de patrón autosómico dominante.

En general no se trata de individuos obesos, es una enfermedad asintomática y sólo se trata con dieta.

### Diabetes gestacional

Desde el punto de vista clínico esta entidad es muy parecida a la DM de tipo 2 y la presentan entre el 2 y el 4% de las embarazadas. Existe una intolerancia a la glucosa reversible, que se limita al período gestacional.

La DG aumenta el riesgo de morbilidad perinatal y la propensión de las madres que la padecen a que se establezcan hipertensión crónica y riesgo de contraer diabetes 5 o 10 años más tarde.

### Intolerancia a la glucosa

Esta designación se refiere a un estadio en el cual existen niveles patológicos de glucemia que no progresan a DM y que pueden volver a valores normales de glucosa en sangre.

Es asintomático y generalmente su diagnóstico es casual.

### Diabetes asociadas con otras patologías

Esta categoría clínica se produce en pacientes que a consecuencia de otras condiciones patológicas desarro-

llan una alteración de la producción de insulina o su utilización (p. ej., defectos genéticos de las células beta, enfermedades endocrinas, síndromes genéticos, enfermedades inducidas por agentes químicos, acromegalia, etc.).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES EN LA CAVIDAD ORAL

Ser diabético no significa tener lesiones en la cavidad oral sino que es un estado predisponente.

Las manifestaciones bucales más frecuentes son las siguientes:

### Lesiones gingivales

Es la primera etapa de la enfermedad periodontal y a menudo ocurre por una higiene deficiente que favorece la acumulación de placa bacteriana sobre los dientes y las encías. Al principio consiste en una ligera inflamación, que luego evoluciona a un aspecto eritematoso, con sangrado y dolor.

Esta situación es reversible con sólo intensificar y corregir la higiene oral. En los enfermos diabéticos (en especial en los de tipo 1, que son los que suelen padecer gingivitis), esta enfermedad progresa rápidamente a una periodontitis si no se corrige a tiempo la deficiencia higiénica (fig. 34-1).

### Lesiones periodontales

Esta es la patología de la que más se habla en el caso de los pacientes diabéticos. Ella se presenta con las mismas características que en los individuos sanos con la diferencia de que se presentan con abscesos periodontales. Este tipo de infecciones afectan la necesidad de insulina, por lo que con un correcto mantenimiento periodontal las dosis de insulina requeridas son menores.

### Patogenia de la enfermedad periodontal

La presencia de microangiopatía diabética, que se ubica en las células de la pared endotelial, con aumento del grosor de la membrana basal (MB) y algunos cambios degenerativos en el interior de las paredes, condiciona la respuesta tisular ante los estímulos irritativos debido a la disminución de la contribución vascular a los tejidos gingivoperiodontales.

Además se encuentra inhibida la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos, así también la diapedesis y la quimiotaxis, lo cual promueve el desarrollo de bacterias con la consiguiente formación de placa bacteriana.

Pudiera pensarse en una placa más agresiva para justificar así la evolución tórpida de la enfermedad periodontal en los pacientes diabéticos, sin embargo, estudios realizados en 1993 en Arizona (Estados Unidos), no revelaron diferencia en los microorganismos de la placa. Sólo se detectó un serotipo distinto de *Porphyromona gingivalis* que no reviste importancia en los resultados finales.

Cabe destacar que las alteraciones del metabolismo del colágeno con la reducción de su síntesis y el aumen-



Fig. 34-1. Nótese la importante gingivitis en la zona de incisivos superiores.

to de l  
del nue

Tam  
permite  
de cálc

En s  
diabéti  
determ

la de u  
tores in  
lesione

La p  
la infla  
Las ci

radical  
donta

Si la  
go de e  
en la

pueder  
co, que  
tan fác

buen

### Xeros

La  
resis y  
lar, lo

En e  
férica

Esta  
tido de  
esta m

dorso.  
La t  
peque

Los  
la hip  
cosa e  
tica pe

no se



Fig. 34-2. control

to de la actividad de la collagenasa, con la degradación del nuevo colágeno, afecta las fibras periodontales.

También está aumentado el calcio en la saliva, lo que permite de esta manera su precipitación y la formación de cálculos supragingivales.

En síntesis, el sistema inmunológico de los pacientes diabéticos se encuentra seriamente comprometido, lo que determina que la respuesta del huésped sea diferente de la de un enfermo no diabético. Por lo tanto, iguales factores irritativos que en el paciente no diabético producen lesiones más importantes sobre un terreno ya debilitado.

La presencia de hiperglucemia contribuye a aumentar la inflamación periodontal y la pérdida de hueso alveolar. Las citocinas activan los linfocitos T o B y producen radicales libres que dañan directamente los tejidos periodontales.

Si la DM no se encuentra controlada aumenta el riesgo de enfermedad periodontal y de otras complicaciones en la mucosa oral. Asimismo, otras alteraciones orales pueden afectar la nutrición normal del individuo diabético, que lo mueve a seleccionar los alimentos que le resultan fáciles de masticar pero que son inadecuados para la buena y equilibrada alimentación (fig. 34-2).

### Xerostomía

La xerostomía tiene su origen en el aumento de la diuresis y la disminución del volumen de líquido extracelular, lo cual produce hiposialia.

En esta patología interviene también la neuropatía periférica que contribuye a disminuir la cantidad de saliva.

Esta falta de saliva trae aparejada la alteración del sentido del gusto y también la sensación de ardor a causa de esta misma sequedad ya que hay atrofia de las papilas del dorso lingual.

La falta de barrido produce sobre la superficie lingual pequeñas grietas de difícil cicatrización.

Los estados hiperglucémicos conducen rápidamente a la hiposialia ya que el aumento de concentración de glucosa en sangre determina que aumente la presión osmótica para poder diluir esa gran cantidad circulante y que no se comprometa la actividad renal.



Fig. 34-2. Enfermedad periodontal avanzada. Paciente con deficiente control metabólico.



Fig. 34-3. Xerostomía. Dorso de la lengua con gran sequedad.

La gran pérdida de líquidos estimula el centro de la sed con la consiguiente polidipsia y el aumento del volumen urinario (fig. 34-3).

### Infecciones micóticas

Una de las características importantes en individuos diabéticos es la predisposición a infecciones por *Candida albicans*, un hongo oportunista que se encuentra dentro de la flora bucal como microorganismo saprófito.

El equilibrio en el que se halla puede romperse debido a las variables inmunológicas del paciente, el repetido uso de antibióticos o también los estados de cetoacidosis.

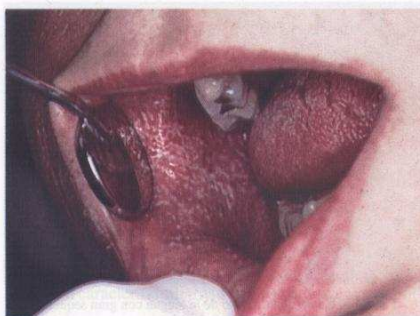
Muchas veces la presentación diabética se acompaña de candidiasis aguda, que se ubica preferentemente sobre el dorso de la lengua y el paladar duro y blando. Esta infección puede aparecer también en los genitales.

También se producen infecciones crónicas causadas por *Candida albicans*, entre ellas la palatitis subplaca, de difícil tratamiento ya que muchas veces es resistente a los antimicóticos tópicos y se debe recurrir a la medicación sistémica. En esta última patología incide notablemente la presencia de trauma permanente producido por el leve desplazamiento que sufre la prótesis pese a estar bien adaptada. Por eso algunos autores refieren que el trauma protésico es más importante que el estado metabólico del paciente (fig. 34-4).



Fig. 34-4. Importante candidiasis pseudomembranosa sobre el paladar duro.





A. Lique queratósico en la mucosa yugal. B. Lique ampolar en la lengua.



B. Lique ampolar en la lengua.

Fig. 34-5. A. Lique queratósico en la mucosa yugal. B. Lique ampolar en la lengua.

### Abscesos periodontales

Habíase mencionado con anterioridad que una de las formas en que se presenta la enfermedad periodontal en los individuos diabéticos es con la presencia de abscesos periodontales, los cuales son recidivantes con una singular resistencia a los tratamientos locales.

### Abscesos periapicales

Las odontalgias con pulpitis justifican muchas veces su génesis en la microangiopatía que, junto con la mayor susceptibilidad a las infecciones, conduce a procesos periapicales que también son habituales luego de tratamientos endodónticos.

Debe recordarse en esta instancia el importante papel del estado metabólico y por consiguiente la situación inmunológica del paciente.

### Lique rojo plano

Algunos autores han encontrado una asociación entre DM y liquen rojo plano, mientras que otros excluyen esta posibilidad. El porcentaje varía de acuerdo con las dife-

rentes bibliografías ya que unos apuntan valores aproximados del 30% y otros oscilan entre el 2 y el 4%.

Debemos considerar que algunos hipoglucemiantes orales producen las llamadas reacciones liquenoides, que se denominan así porque las lesiones son clínicamente muy parecidas al liquen.

Sin embargo, el LRP mostró agravarse con los estados hiperglucémicos y mejorar con el descenso de los niveles de glucemia (fig. 34-5).

### Alteraciones dentarias

Algunos autores han observado una alteración de la secreción de la glándula pituitaria, en el caso de pacientes insulín dependientes, en la que ocurre que esta glándula se ve estimulada en mayor medida en los estadios iniciales, lo que acelera la exfoliación de los dientes temporarios, luego decae sin estimulación y retrasa la erupción de los dientes permanentes.

Se produce así un período relativamente largo en el que el paciente diabético tiene ausencia dentaria y que dura generalmente más de 2 1/2 años y en niños mayores de 10 años.

### Parotidomegalias

La DM se asocia en ocasiones con agrandamientos bilaterales asintomáticos de las glándulas parótidas. Esta afección se da en forma difusa, lo que ayuda al diagnóstico diferencial con los tumores.

En muchas oportunidades la parotidomegalia se manifiesta con sequedad bucal y puede deberse a la poliuria observada en la DM no diagnosticada o no controlada. También se encuentra en caso de reducción del flujo salival, que conduciría a un aumento contrarregulador de la glándula. Se calcula que entre el 10 y el 25% de los pacientes diabéticos tienen este trastorno.

### Ulceraciones sobre la mucosa oral

La aparición de ulceraciones sobre la mucosa, refractarias al tratamiento y asociadas con prótesis desadaptadas, puede verse en pacientes con control metabólico deficiente (fig. 34-6).



Fig. 34-6. Ulceración inespecífica sobre la mucosa yugal en un paciente diabético no controlado.



A



B

Fig. 34-7. A y B. Queilitis angular en una paciente diabética de tipo 2.

### Queilitis angulares

La proliferación micótica, en especial por *Candida albicans*, y la posterior colonización por estreptococos provenientes de la piel favorecen la aparición de queilitis angulares que son muy resistentes a la terapia (fig. 34-7A y B).

### Pérdida total o parcial del gusto

Esta afección suele aparecer en los casos en los que la antigüedad de la DM es importante, así como en el control deficiente de la glucemia, y se debería a la neuropatía diabética.

### Angiopatía

Debido a la macroangiografía y la microangiopatía características de la DBT los pacientes sufren hipertensión, por lo cual son medicados con fármacos "antagonistas del calcio", como la "nifedipina", que provocan agrandamientos gingivales que junto con la presencia de placa bacteriana producen importantes lesiones, las cuales requieren un estricto control higiénico y periodontal (fig. 34-8).

### ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS

Es posible que el odontólogo tenga que asistir a enfermos diabéticos controlados o con control deficiente de su enfermedad; por lo tanto, es necesario conocer las características de esta enfermedad y su repercusión en la cavidad oral.

En el consultorio dental se recomienda el control de glucemia antes de someter al paciente a algún método terapéutico que altere la ingesta de alimentos.

Se requiere una atención permanente de los niveles habituales de glucemia del paciente, y trabajar en lo posible con valores inferiores a 1.80 g/L para así evitar complicaciones.

Siempre se sugiere tomar contacto con el médico diabético para interiorizarnos del estado metabólico del paciente.

Los procedimientos odontológicos deben ser breves, atraumáticos y con el menor grado de estrés posible, por eso se sugiere la atención en las primeras horas de la mañana ya que en ese horario la concentración de corticosteroides endógenos suele ser mayor y el organismo tolera mejor el estrés.

En lo que se refiere a medicación, cabe referir que siempre que se realicen exodoncias, tratamientos periodontales con raspados subgingivales y tratamientos endodónticos, debido a la bacteriemia pasajera que se produce, es necesario efectuar antibióticoterapia profiláctica para así evitar complicaciones infecciosas.

Cabe recordar que el paciente diabético se encuentra inmunodeprimido y la respuesta a los tratamientos odontológicos no siempre es la esperada.

Siempre es conveniente tener en el consultorio alguna bebida azucarada porque no es inusual que el paciente experimente hipoglucemias dado que en muchas ocasiones concurre a la consulta sin haber ingerido alimentos y con la medicación hipoglucemiante.

Debido a que a veces para los que no están al corriente de esta patología es fácil confundir estados hiperglucémicos



Fig. 34-8. Agrandamiento gingival por nifedipinas (paciente diabética hipertensa).





## Síndrome de ardor bucal

Hilda M. Rivas

### INTRODUCCIÓN

Con cierta frecuencia concurren a nuestros consultorios pacientes que refieren ardor y dolor crónico en la boca, que se presenta en el 0.7% de la población general. En su relato consta que han sido examinados por distintos especialistas e iniciado un sinnúmero de tratamientos sin respuesta favorable.

Se presenta más en mujeres que en hombres en relación de 3:1 según algunos autores, y de 16:1 para otros.

La constante en estos casos es la ausencia de lesiones clínicas en la mucosa bucal. Es primordial entonces establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades que provocan una sintomatología semejante.

El síndrome de ardor bucal (SAB) es un trastorno que se caracteriza por presentar ardor, dolor, sensibilidad o comezón en la boca, con cierto grado de cronicidad.

Puede definirse como una entidad clínica en la que la principal característica es un trastorno sensitivo-doloroso de la cavidad oral, que se manifiesta sobre todo por quemazón o ardor en presencia de una mucosa oral clínicamente normal.

Otros síntomas a veces acompañan el proceso son disgeusia, hiposialia y alteraciones de la calidad de la saliva.

Es más habitual en mujeres posmenopáusicas; varios autores relacionan su origen a causas hormonales.

También se conoce como glosodínea, glosalgia, glosopirrosis, glosodisestesia, estomatopirrosis o disestesia orofacial.

Existe cierta controversia entre distintos autores con relación a esta entidad considerada como un síndrome.

Basker, Forman y Settle no la consideran síndrome, por cuanto implicaría la presencia de signos clínicos, sino que prefieren denominarlo "síntoma de la boca ardiente" o "condición de la boca ardiente".

Se localiza con mayor frecuencia en la lengua, en sus bordes y punta, aunque puede manifestarse en la mucosa labial (labio inferior), el paladar y los rebordes desdentados.

Es de destacar que pese a su tormentosa sintomatología no despierta a los pacientes.

Si bien es una patología que se conoce desde hace tiempo, se requiere un correcto diagnóstico pues su etiología suele ser incierta y su tratamiento imprevisible.

### EPIDEMIOLOGÍA

Como hemos señalado, esta entidad se presenta en mujeres entre los 45 y los 65 años, durante el climaterio.

En hombres se observa con menor frecuencia en relación con factores de estrés. La proporción en términos generales es de 3:1 o de 9:1.

Un estudio realizado en los Estados Unidos indica que un 0.71% de la población general presenta SAB en proporción de 3:1 a 16:1 entre mujeres y hombres.

La mayor incidencia según estudios de Hugsen y Thorstenson se ha encontrado en la franja etaria entre los 42 y los 55 años. No se ha observado en niños.

### ETIOLOGÍA

Se ha relacionado su aparición con factores sistémicos, locales y psicológicos que predisponen a o se asocian con la aparición del SAB.

#### Factores sistémicos

- Hormonales: prevalece en mujeres cuyas edades oscilan entre los 42 y 55 años posmenopáusicas
- Deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>
- Anemia
- Carencias nutricionales
- Trastornos alérgicos a algunos alimentos y materiales protésicos
- Consumo de múltiples medicamentos

#### Factores locales

*Xerostomía:* la reducción del flujo salival suele ser subjetiva e incluye alteraciones clínicas en la viscosidad salival con manifestaciones de una saliva espesa.



**Trastornos del gusto:** si bien la alteración del gusto es infrecuente, en un trabajo de investigación realizado en México se observa cierta dificultad en los pacientes con SAB para reconocer el sabor salado. En ocasiones los enfermos manifiestan sentir un sabor metálico o amargo.

Se debe considerar tanto el estado neurofisiológico como las condiciones de salud general en un grupo de pacientes afectados.

Existe una subjetividad del paciente que habrá que evaluar.

**Hábitos parafuncionales:** la presencia del dolor crónico provocado por el SAB conduce al paciente a un estado de ansiedad que puede desencadenar hábitos parafuncionales y disfunciones como bruxismo con desplazamiento dentario, apretamiento de dientes, "lamer los dientes", movimientos involuntarios crónicos de la lengua, mordisqueo de la mucosa, cepillar la lengua, etc.

Ciertos autores sostienen que son los hábitos parafuncionales los desencadenantes del SAB.

De 84 pacientes con SAB, el 61% tenía hábitos parafuncionales, observándose además una asociación estadísticamente significativa entre éstos y la presencia de ansiedad; no así en el caso de la depresión (Paterson, Lamb, Clifford y Lamey, 1995).

Sin embargo, en un estudio de caso-control, Grushka no observó diferencias significativas en cuanto a la presencia de hábitos parafuncionales entre los pacientes con SAB y el grupo control.

Svensson y Kaaber sugieren que la presencia de tensión psicósomática crónica, en pacientes portadores de prótesis, puede originar estos hábitos parafuncionales.

Estos autores sostienen que provocaría cambios periféricos o centrales en la función nerviosa sensorial, que originarían los dolores bucales atípicos.

Lamey y Lamb mencionan la actividad parafuncional del labio como una de las más frecuentes.

Para Thorstensson y Hugoson los síntomas de ardor de boca se relacionan con trastornos de las articulaciones temporomandibulares.

El cambio de una prótesis dentaria a veces coincide con la aparición de los primeros síntomas de ardor bucal y a menudo, cuando eso ocurre, es lícito pensar que es por alergia al acrílico o tal vez ocurra que la prótesis nueva al modificar el espacio donde la lengua podía moverse libremente de origen al comienzo de los hábitos parafuncionales.

Tammiala y col. afirman que sólo un 6% de los pacientes con SAB relacionan la instalación de una nueva prótesis con la manifestación de los síntomas.

### Factores psicológicos

- Componente emocional importante
- Estrés
- Depresión
- Ansiedad
- Tendencia a la neurosis
- Situaciones de duelo no elaboradas
- Crisis de llanto
- Irritabilidad

Aunque son muchas las investigaciones realizadas, aún se desconocen su etiología y patogenia y, por lo tanto, sigue siendo de gran valor la contribución de nuevas exploraciones, sobre todo en lo que se refiere a factores etiológicos y tratamiento del paciente.

### CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE CON SAB

Se trata de pacientes de edad avanzada, generalmente mujeres.

Los factores de riesgo a tener en cuenta son la edad, el sexo, el climaterio, el estrés y la ansiedad.

Todos los autores coinciden en que el aspecto psicológico es la característica más relevante en estos pacientes como factor predisponente para desarrollar el síndrome.

Autores como Rojo mencionan a la depresión como el trastorno psiquiátrico más común, mientras que Paterson hace hincapié en la ansiedad.

Otras alteraciones psiquiátricas pueden manifestarse a partir de conflictos emocionales como la pérdida de la autoestima, la separación, pérdida de un ser querido, los conflictos laborales o familiares, el estrés, etc.

Los enfermos suelen tener comportamiento hostil, ser obsesivos, con una marcada reacción emotiva, llanto espontáneo y menor deseo de socialización.

Estos pacientes suelen manifestar cancerofobia e ignoran la verdadera naturaleza de su patología debido a las innumerables consultas y tratamientos efectuados por distintos especialistas sin resultados óptimos.

Es frecuente que presenten crisis de llanto e irritabilidad.

Pueden relacionar el comienzo con algún tratamiento dental o con un acontecimiento estresante.

La disminución de la saliva no es una constante en el SAB. Algunos pacientes manifiestan alteración en la calidad de ésta.

Los síntomas de ardor que provoca el síndrome son referidos por los enfermos de diferentes maneras y en distintos grados:

Tipo 1: pacientes que manifiestan tener ardor durante el día pero no al despertar.

Tipo 2: otros desde que se despiertan y persiste todo el día.

Tipo 3: se quejan de tener ardor bucal intermitente.

Lo cierto es que quienes padecen esta patología, en ocasiones, no son comprendidos por su entorno familiar, ni por los profesionales que, por la ausencia de lesiones clínicas, minimizan el cuadro.

### LOCALIZACIÓN

El órgano comprometido más a menudo en el SAB es la lengua, en su punta y bordes, seguido por la mucosa del labio inferior, el paladar y los rebordes desdentados. El ardor se presenta en forma simétrica.

DIAG

El

antece

El

matol

nes cl

lución

plene

En

los sín

sisten

logía

simul

DIAG

Es

bucal

establ

logías

la len

cas, le

angio

Tar

diabet

neurít

tra hu

dental

das, e

Si

ciarse

efecti

TRAT

Es

exáma

ardor

Son

por su

Da

con S

es im

gía y

donos

equip

famili

que és

y trat

sumas

Abor

En

Maisse

los pr

listas

nario

## DIAGNÓSTICO

El SAB se manifiesta en un grupo de personas con antecedentes clínicos y psicológicos muy diversos.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la sintomatología relatada por el paciente, la ausencia de lesiones clínicamente observables en la mucosa bucal, la evolución de los síntomas y la evaluación de estudios complementarios de laboratorio.

En ocasiones se requiere un diagnóstico por exclusión; los síntomas de ardor, dolor, hinchazón, quemazón persisten después del tratamiento exitoso de cualquier patología bucal o sistémica que puede presentarse de modo simultáneo con el SAB.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es imperioso realizar un buen examen de la mucosa bucal y constatar la ausencia de lesiones clínicas, para establecer así un diagnóstico diferencial con otras patologías que también producen ardor, como el liquen plano, la lengua geográfica, la candidiasis, las úlceras traumáticas, las papilitis foliadas, las varicosidades linguales, los angiomas, los linfangiomas, las aftas, etc.

También se excluyen trastornos sistémicos como la diabetes, las anemias, las deficiencias vitamínicas, las neuritis o neuralgias, las manifestaciones de injerto contra huésped, la oncofobia, y locales como superficies dentales traumatizantes, galvanismo, prótesis desadaptadas, etc.

Si bien es cierto que las causas anteriores pueden asociarse con el SAB, en este caso ningún tratamiento es efectivo para que el síntoma revierta.

## TRATAMIENTO

Es obligatorio realizar una minuciosa anamnesis y exámenes de laboratorio para excluir otras causas de ardor o dolor bucal.

Son múltiples los tratamientos empleados en el SAB por su etiología multifactorial.

Dadas las características emocionales de los pacientes con SAB (desconfianza, ansiedad, depresión, hostilidad) es importante explicar claramente al enfermo su patología y contenerlo desde el punto de vista emocional, dándonos el tiempo suficiente para escucharlo, trabajar en equipo con un psicólogo o psiquiatra y hablar con sus familiares para que entiendan la molesta sintomatología que éstos padecen. La gran mayoría han tenido consultas y tratamientos previos frustrantes y su padecimiento sumado a la ausencia de lesiones clínicas los atormentan.

### Abordaje interdisciplinario

En el Instituto de Estudios Oncológicos Fundación Maissa (IEOFM) de la Academia Nacional de Medicina los profesionales de Patología Bucal junto con especialistas en Psiquiatría realizaron un abordaje interdisciplinario en los pacientes con SAB. En la investigación, que

estuvo a cargo del doctor Ceccotti, se determinó que de 150 pacientes que concurrieron a Patología Bucal 20 presentaban SAB (13,33%); se trataba de 17 mujeres y 3 hombres de 23 a 80 años, media 64,39 años, con una evolución de 6 a 18 años.

Todos ellos habían sido derivados por otros especialistas después de intentar distintos tratamientos sin resultados favorables.

Tenían ausencia de causas sistémicas o locales que pudieran asociarse con los síntomas de ardor bucal. Presentaban un cuadro clínico, radiológico y serológico de normalidad; por lo tanto, se derivó a los pacientes para evaluarlos en Psiquiatría en forma individual. La mayoría de los pacientes presentaban síntomas de ansiedad y depresión.

Se decidió realizar psicoterapia grupal, obteniendo como resultado la disminución de la depresión y la mejora de los síntomas de ardor bucal.

En vista de la ineficacia de diversos tratamientos sistémicos y locales implementados por numerosos especialistas es de esperar que el abordaje interdisciplinario entre Patología y Psiquiatría redunde en un campo fructífero de investigación clínica y bienestar para estos pacientes.

### CLORAZEPAM

Otra alternativa posible de tratamiento es el empleo de clorazepam en forma tópica.

El clorazepam, como toda benzodiazepina, estimula el ácido gamaaminobutírico (GABA), que es inhibidor de los receptores y bloquea la excitación cortical. De hecho, la mucosa bucal el sistema nervioso central, los tejidos secretorios, el tracto digestivo y la piel poseen receptores.

En un estudio (Alain Woda y col., 1998) se examinó a 25 pacientes con SAB, de los cuales 21 eran mujeres y 4 hombres.

Se les suministró 0,5 o 1 mg, dos o tres veces por día en forma de comprimidos, para disolver en la boca, no tragar la saliva y escupir luego de 3 minutos.

Luego se realizó un dosaje de droga en sangre a la hora y a las tres horas, Escala Análoga Visual (VAS), sin evidenciar valores significativos.

Un tercio de los pacientes se curó definitivamente.

Un tercio no obtuvo ninguna mejora.

Un tercio mejoró parcialmente pero debió continuar con el tratamiento.

Las características observadas a favor de la hipótesis del mecanismo tópico fueron:

- La duración de la analgesia es de 3 a 5 horas y de comienzo rápido, (se produce a los 10 minutos).
- No se informan efectos secundarios.
- El dosaje de droga no llegó a la dosis terapéutica.
- Dos pacientes que se aliviaron con la aplicación tópica no tuvieron alivio con la medicación sistémica.
- Varios pacientes no tuvieron alivio en zonas alejadas (faringe o huesos maxilares), pero sí en las áreas alcanzadas por la saliva.



Los factores de riesgo (edad, sexo, estrés, ansiedad, climaterio) influirían deprimiendo los receptores de las benzodiazepinas. Esta alteración sería el origen del dolor.

En otro trabajo (Grushka y col., 1998) se estudió a un grupo de 30 pacientes con SAB compuesto por 29 mujeres y un hombre.

El 70% redujo el dolor empleando bajas dosis de clonazepam (0,25 mg).

Se comprobó que este fármaco tendría una acción específica independiente del efecto ansiolítico.

### Ácido alfa lipoico

En una investigación recientemente publicada se señala otra alternativa de tratamiento con el empleo de ácido alfa lipoico, que es una coenzima mitocondrial y potente antioxidante y neuroprotector.

Algunos autores sostienen como hipótesis que el SAB tiene características de una neuropatía y se podría relacionar con la producción de los radicales libres tóxicos que se lanzan en situaciones de tensión.

El ácido alfa lipoico es un antioxidante capaz de aumentar los niveles del ácido glutámico intracelular y de eliminar radicales libres. Este estudio apuntó la posibilidad de examinar la eficacia del ácido alfa lipoico en la terapia del SAB, en un grupo de 60 mujeres entre las edades de 22 y 68 años se comprobó que con una dosis diaria de 600 mg, el 73% de los enfermos redujeron los síntomas.

### RESUMEN

El SAB genera malestar en el paciente, por lo cual se altera el equilibrio de las funciones orales y el estado de ánimo. Como mencionáramos existe tendencia al aislamiento, cambios de conducta, irritabilidad, agresión, hostilidad, crisis de llanto que inducen a la administración de múltiples fármacos que pueden provocar una hiposalivación subjetiva que empeora el cuadro.

Los pacientes con SAB presentan un perfil psicológico diferente del de la población general. En diversos estudios se ha demostrado que estas personas son más propensas a somatizar.

Diferentes investigaciones epidemiológicas señalan una prevalencia de 4 a 5% en la población general, con predominio femenino y una edad media de 62 años.

Es importante destacar que antes de establecer el diagnóstico de SAB, deben investigarse todos los factores locales y sistémicos que pueden explicar la disestesia.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con SAB muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión.

La presencia de xerostomía asociada con el SAB, si bien es subjetiva, era 3,6 veces mayor que en los pacientes del grupo control. La cantidad de flujo salival estimulado fue normal, lo que indica que la función las glándu-

las salivales de los pacientes con SAB de este estudio, no estaba deteriorada.

Muchos de ellos consumen psicotrópicos, analgésicos, fármacos para el aparato cardiovascular, fármacos para el aparato digestivo antihipertensivos y diuréticos (medicamentos xerostomizantes).

Ciertos estudios indicaron que el empleo de algunos medicamentos genera mayor propensión de los pacientes a padecer el SAB (1,42 vez).

Las molestias suelen ser crónicas y aunque duren bastante tiempo, no despiertan al paciente de noche.

Por su etiología multifactorial e imprecisa los tratamientos son numerosos y con resultados variables.

Los pacientes con SAB necesitan ser contenidos emocionalmente por el profesional tratante. Es importante definir su patología, explicando claramente sus síntomas, y realizar un tratamiento multidisciplinario con un psicólogo o psiquiatra.

### BIBLIOGRAFÍA

- Basker, Forman, Settle. The cause and management of burning mouth condition. *Spec Care Dentist* 1991;11(3):89.
- Bergdahl A. Clinical study of patients with burning mouth syndrome. *Scand Journal of Dental Research* 1994; vol. 102, n° 5.
- Bergdahl J, Anneroth G, Perry H. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1995;53:7-11.
- Caballero Herrera R. Estomatodinia: Boca ardiente o quemante. *Avances en la estomatología* 1999; 15(1): 35-40.
- Castillo Carrillo LF, Heyer G, Horestein O. Evaluación clínica de las funciones gustativas y sensoriales en el síndrome de ardor bucal. *Rev ADM* 1995; 52(2):95-8.
- Ceccotti E, Bernal M, Yasnig F, Zanuso L. Abordaje Interdisciplinario en pacientes con Síndrome de Ardor Bucal. *Academia Nacional de Medicina* 1996; vol. 74: 441-7.
- Cullen RP. Oral burn syndrome. *J Oral Implantol* 1995;21(1):51-3.
- Eli Y, Kleinhaus M, Barth R, Littner M. Antecedents of burning mouth syndrome recent live events vs psicopatología. *J Dent Restorative* 1994; 73: 567-72.
- Felice F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E22-5.
- Femiano F. Burning Mouth Syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of Alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 2002;51:405-9.
- Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome (BMS): open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004; 9:8-13.
- Grushka M, Epstein J, Mott A. An open label dose escalation pilot study of effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Endod* 1998; 86(5):557-61.
- Huang W, Roth MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. *JAM Acad Dermatol* 1996;34(1):91-8.
- Hugssón A, Thorstensen B. Prevalence of some oral complaints and their relation to oral health variables in an adult Swedish population. *Acta Odont Scand* 1996; 54:257-62.
- Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J*; 1998;296:1243-8.
- Lamey PJ, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1994, vol. 78, n° 5.
- Lamey PJ, Lamb AB. The usefulness of HAD scale in assessing anxiety and depression in patients of burning mouth syndrome. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 1989; 67:390-2.
- Lauritano D, Spodoni F, Fomaglio F. Etiopathogenic clinical diagnostic and therapeutic aspects of the burning mouth syndrome. Research and treatment protocols in a patient group. *Minerva Stomatol* 1998; 47(6):239-51.





## Manifestaciones orales por la adicción a drogas y por trastornos de la alimentación

Silvia L Venegas

### Consumo de drogas

#### INTRODUCCIÓN

El alcohol y el consumo de drogas ha sido un problema social durante miles de años. Ya se hablaba de alcoholismo en el siglo I a. C. y el empleo de las drogas —como el opio y la cocaína— descubiertas por diversas culturas se conoce desde el siglo VI d. C., siendo tan relevante en la historia de la religión como en la de la medicina.

Desde que se recuerda el hombre se ha servido de los fármacos en estado impuro, con el empleo de tales o cuales plantas y con la purificación de ellos, en una sucesión de alcaloides que comienza con la morfina (1805), para seguir con la codeína (1832), la atropina (1833), la cafeína (1841), la cocaína (1861), la heroína (1874), la mesalina (1888) y los barbitúricos (1903), por mencionar tan sólo algunos de los más conocidos.

En vista de que la mayoría de estos hallazgos provienen de una decantación operada sobre agentes botánicos (como la amapola, las solanáceas, el café, la coca, el peyote) el mero hecho de tener los principios activos significaba disponer de ellos en todo lugar y momento. Desde ese instante las drogas dejaron de ser vegetales más o menos mágicos para convertirse en sustancias que modulaban las emociones y la conciencia, cosa que revolucionó el mundo científico de la época como el mejor apoyo concebible a la voluntad y el intelecto del individuo.

Con el correr del tiempo el consumo de drogas se incrementó hasta provocar un fuerte impacto en la cultura y la sociedad. Afectó sobre todo a los adolescentes y jóvenes, dada la vulnerabilidad de esta franja etaria.

En la actualidad el consumo de sustancias psicoactivas se vincula al aumento de los accidentes de tránsito y a situaciones de violencia (robos, asaltos, suicidios, homicidios), y está presente como la causa más frecuente de muerte en el grupo de 15-24 años de edad.

Los trastornos biológicos, psicológicos y sociales involucrados en el consumo y sus efectos en la salud de la población nos motivan como profesionales de la salud a comprender y profundizar en esta problemática y aportar las bases suficientes en los programas de prevención y promoción de la salud.

Como bien dijimos con anterioridad, y varios autores han señalado, la población adolescente es mucho más vulnerable al consumo de sustancias psicoactivas que la población adulta. De hecho, en la Argentina el Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, en sus estudios sobre consumo de sustancias en varones de 18 años, en varias regiones del país, ha encontrado que las edades de comienzo de los consumos más frecuentes son a los 14 años para el tabaco y el alcohol y a los 16 años para la marihuana y la cocaína.

Para entender aún más esta patología debemos primero recordar algunas características de la adolescencia: es una etapa normal de la vida (separa la infancia de la adultez) de crecimiento y desarrollo, que abarca desde los 10 hasta los 20 años y se extiende hasta los 25 años, con la etapa juvenil.

Comienza con un fenómeno biológico: la pubertad, y termina con un fenómeno social, cuando el individuo está en condiciones de autoabastecerse y reproducir su cultura, para iniciarse así en la edad adulta.

La pubertad se relaciona con características constitucionales, formas de vida y alimentación. Implica importantes cambios físicos, psíquicos y sociales, los cuales se dan con tal rapidez que se la llama "el segundo nacimiento". Lo que sucede en este período quedará grabado e incorporado en forma indeleble.

- Cambios físicos: aceleración del crecimiento, cambios hormonales, desarrollo de los caracteres sexuales y aptitud para procrear.
- Cambios psicológicos: "búsqueda de la identidad" y elaboración del duelo al abandonar la infancia.

- Cambios sociales: el sujeto se desplaza lentamente de su grupo familiar hacia su grupo de "pares" (pareja, amigos), que desempeñan un rol fundamental en el desarrollo madurativo.

En resumen, la natural curiosidad del adolescente, sus ansias de libertad, su inexperiencia, sus miedos y su "rebeldía" lo exponen—más que en ninguna otra etapa— a mayor susceptibilidad para las situaciones de riesgo, entre ellas el consumo de drogas.

## EL PACIENTE DROGADEPENDIENTE

El paciente que hace uso indebido de drogas (UID, denominación más amplia que la llamada drogadicción, ya que comprende no sólo la dependencia de una o más drogas sino el consumo no adecuado de drogas lícitas e ilícitas) es la resultante de un complejo de dificultades. Se toma ese uso como síntoma y se habla de una **modalidad adictiva** con características de personalidad bien definidas. El consumo de drogas es resultado de conflictos internos y externos del paciente, no sólo consigo mismo sino también con el grupo familiar y el contexto social. Generalmente se observan disfunciones familiares graves, que favorecen el síntoma. Existe un **trastocamiento de roles** que no le permite al paciente lograr identificaciones eficientes para un mejor desenvolvimiento ante las exigencias del exterior.

Se trata de sujetos muy demandantes, como si nada pudiera satisfacerlos. Esta actitud se contempla, en el hecho psicológico, desde la sobrecarga de las zonas erógenas primarias como la oral: la erogeneización de uno de los primeros órganos que utiliza el ser humano para su comunicación, la **boca**, que además de la satisfacción de la necesidad por la incorporación de alimentos es el camino primario para la primera experiencia de satisfacción que, como tal, para la psicología es sexual. Así vemos que la necesidad de autoestima y de incorporar "afecto" se traduce en la ingesta (reminiscencias de lo oral pese a las diferentes vías de administración) de "elementos sustitutos" para mantener un precario equilibrio que esa realidad externa no puede brindarle. No sólo cubre en sus fantasías su carencia, sino que de alguna manera niega la realidad de su separación psicológica del grupo familiar. Con su síntoma denuncia esa situación anómala, además de llamar la atención de sus familiares para que le brinden lo que demanda.

## DIAGNÓSTICO DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS

**Droga:** la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definió en 1969 como "cualquier sustancia que, introducida en un organismo vivo, es capaz de modificar una o más funciones de éste".

**Droga de abuso:** "la de uso no médico con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser autoadministrada".

Asimismo, en 1992 la OMS consideró como **droga causante de dependencia** a "la que tiene capacidad para producir dependencia", para agregar "...la existencia de un estado de dependencia no es necesariamente nociva en sí misma, pero puede conducir a la **autoadministración** de la droga en dosisaciones que producen alteraciones físicas o del comportamiento perjudiciales y constituyen problemas de salud pública y sociales".

Teniendo en cuenta estas definiciones y según la modalidad de consumo, una ingestión de altas dosis en breve tiempo ocasiona una **intoxicación aguda** con síntomas y tratamiento específicos. El **abuso**, que es la utilización intermitente a través del tiempo, ocasiona otros problemas psicofísicos y por último, el tercer escalón más grave, la **dependencia**, lleva implícito los conceptos de **tolerancia** y **abstinencia**.

**Tolerancia:** "es la reducción de la sensibilidad a una droga después de su administración reiterada, con necesidad de dosis mayores para producir la misma magnitud del efecto producido anteriormente con una dosis menor. Este incremento de la dosis puede deberse a alteraciones del metabolismo de la droga o bien por la adaptación celular, fisiológica o del comportamiento a los efectos de la droga". Este fenómeno es el que da lugar al policonsumo y a veces conduce a la sobredosis.

**Abstinencia:** es el conjunto de signos y síntomas psicofísicos que pueden aparecer como consecuencia de la supresión total o parcial del consumo de una sustancia causante de dependencia, y su necesidad necesitando de la misma para conservar su estado adaptativo. Este cuadro retrocede en caso de volver a consumirla o bien cuando se realiza un tratamiento con fármacos agonistas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Después de que la droga entra en el organismo (sea por contacto directo con la piel o las mucosas, oralmente o por vía intravenosa) es transportada por el torrente sanguíneo hacia el sistema nervioso central (SNC) aproximadamente en 10 a 15 segundos. Cuando cruza la barrera hematoencefálica puede afectar las distintas partes del cuerpo al interferir con la información enviada al SNC por el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso periférico (SNP) alterando el normal funcionamiento de determinados transmisores químicos o familia de transmisores llamados **neurotransmisores**, al estimular o inhibir su actividad sobre receptores específicos.

## CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Según su condición legal (fabricación y comercialización) las drogas se clasifican en dos categorías:

- **Lícita:** tabaco, alcohol, medicamentos, inhalantes, etc.
- **Ilícita:** marihuana, cocaína, heroína, LSD (dietilamida del ácido lisérgico) mezcalina, drogas de diseño, etc.

De  
en:

ESTIT  
Nicoti  
Anfet  
Éxtasi  
Cocaína

DEPR  
Sedan  
Tranqu  
Antih  
Alcohol

PSIC  
LSD  
Fencic  
Inhalat

ANAL  
NARC  
Opio  
Morfin  
Codef  
Heroína

Estim

Son  
catec  
ción a  
estim  
sangu  
En seg  
adelga  
Se i

NIC  
parasi  
dosis  
ción a  
cas, ca

AN  
cas, q  
ce un  
sación  
dros p

anore  
consu  
y las c  
demás

EX  
que p  
mente  
por su

CO  
organ  
recapi  
efecto



De acuerdo con su acción sobre el SNC se clasifican en:

#### ESTIMULANTES

Nicotina  
Anfetaminas  
Éxtasis  
Cocaína

#### DEPRESORES

Sedantes e hipnóticos  
Tranquilizantes  
Antihistamínicos  
Alcohol

#### PSICODÉLICOS

LSD  
Fenciclidina, marihuana  
Inhalantes

#### ANALGÉSICOS

#### NARCÓTICOS

Opio  
Morfina  
Codeína  
Heroína

#### Estimulantes

Son sustancias que producen un aumento del nivel de catecolaminas en el SNC y por lo tanto tienen una función activadora del psiquismo. También producen una estimulación cardíaca, tanto del ritmo como de la presión sanguínea, de la diuresis y de la musculatura esquelética. En segundo lugar tienen un efecto anorexígeno, provocan adelgazamiento.

Se incluyen en este grupo:

**NICOTINA.** Tiene efectos sobre el SNP simpático y parasimpático. A dosis bajas produce estimulación y a dosis altas depresión. Es la sustancia que produce la adicción al tabaco y la responsable de enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y vasculares periféricas.

**ANFETAMINAS.** Son sustancias simpaticomiméticas, que liberan catecolaminas en el SNC. Su uso produce un aumento de la actividad motora, temblores y sensación de omnipotencia. Su uso prolongado produce cuadros psicóticos con delirios de persecución. Son potentes anorexígenos e inhibidores del sueño. Los peligros de su consumo radican en las intoxicaciones para el que las usa y las conductas agresivas y actitud paranoide para con las demás personas.

**ÉXTASIS.** Es una anfetamina con anillo sustituido que posee acciones alucinatorias y estimulantes. Es altamente tóxica, habiéndose producido muertes repentinas por su uso.

**COCAÍNA.** Es un potente estimulante de todo el organismo y preferentemente del SNC. Interrumpe la recaptura de catecolaminas a nivel neuronal. Tiene un efecto anestésico local.

Se extrae de las hojas de coca, que se siembra en la zona cordillerana de América. La población de esas regiones masca habitualmente estas hojas, que contienen el 2% de cocaína.

En los medios urbanos se la utiliza destilada como clorhidrato de cocaína, que se fuma, inhala o inyecta. La pasta de coca es un producto intermedio que contiene del 30 al 90 % de base libre.

Hacia 1860 aproximadamente, los laboratorios Merk y Park Davis fueron los primeros en sintetizar el clorhidrato de cocaína, basándose en los ensayos de Sigmund Freud en su monografía "Über Coca", que mostraba los beneficios del uso de ésta. Fueron los "sacamuelas" o dentistas de la época los primeros en usar las soluciones en forma de sales, forma más adecuada para fines anestésicos locales e hipodérmicos; el oleato de cocaína se usaba para el tratamiento de las neuralgias de los nervios superficiales o para anestesiarse un diente sensible.

Uno de los primeros "cocainómanos de aguja" (vía indovenosa) fue el cirujano W. H. Halstead, que descubre la anestesia troncular y junto con J. L. Corning fueron los primeros en aplicar anestesia local, lo que revolucionó la odontología de la época.

Pero su abuso produce, entre otras cosas, deterioro pulmonar cuando es fumada en forma crónica; tiene efectos convulsivos sobre el SNC y es tóxico cardíaco. A nivel psíquico produce excitación y confusión. También son síntomas la fiebre, la hipertensión arterial, delirios, convulsiones y coma; siendo una característica diagnóstica la dilatación de las pupilas y su baja o nula reacción a la luz.

#### Depresores

Estas sustancias provocan una depresión generalizada sobre la actividad celular, incluido el SNC. A dosis bajas el efecto es de sedación, en dosis intermedias produce hipnosis y anestesia en dosis altas.

Se incluyen en este grupo:

**SEDANTES E HIPNÓTICOS** (barbitúricos y no barbitúricos).

#### TRANQUILIZANTES.

**ANTIHIISTAMÍNICOS** (medicamentos antialérgicos y anticatarrales).

**ALCOHOL:** es la droga psicotrópica más usada en casi todas las sociedades.

Es un producto manufacturado por la fermentación de frutos, granos o vegetales, los que son destilados para acumular su contenido de alcohol.

Tiene un efecto sedante, hipnótico, e ingerido en dosis altas puede conducir al coma y al fallecimiento. El consumo de alcohol produce una depresión sobre el SNC y la médula ósea. Ocasiona depresión sobre el centro respiratorio. A nivel celular produce una inhibición de la bomba de sodio-potasio, disminución del calcio y del adenosinmonofosfato cíclico. Estos efectos se traducen clínicamente en un estado de obnubilación, confusión, coma y eventual deceso.

Su utilización crónica afecta el aparato gastrointestinal y produce gastritis, varices esofágicas, cirrosis e hígado graso. Conduce a la carencia vitamínica y a las neuropatías (polineuritis, encefalopatía), al deterioro cognitivo y de la personalidad, y puede llegar a la pseudodemencia alcohólica y a los delirios tóxicos.

### Psicodélicos

Son sustancias que producen alteraciones cualitativas en el psiquismo y ocasionan síntomas que no existen normalmente: alucinaciones auditivas, cenestésicas y visuales, junto con alteraciones de la conciencia. Se incluyen en este grupo:

**LSD:** produce estados alucinatorios, auditivos y visuales con alteración en la conexión con la realidad. Su uso continuado puede ocasionar psicosis agudas o crónicas.

**FENCICLIDINA:** cristal o polvo de ángel. Es un analgésico potente, aumenta el umbral del dolor, la temperatura y los estímulos en general. Por este motivo la persona entra en un estado de apatía, aislamiento y depresión. Produce sudoración, sofocación, hipertensión arterial, dolor en las articulaciones y labilidad emocional.

**MARIHUANA O CANNABIS:** tiene efectos sedantes en altas dosis y a menor dosis produce efectos euforizantes con percepciones alteradas del tiempo, el espacio y la información sensorial. En los consumidores produce una disminución de la actividad espontánea, con apatía, hipotermia, aceleración cardíaca y gran apetito. Su uso crónico produce el **síndrome amotivacional**. Generalmente se usa fumándola, lo que genera daños en las vías respiratorias y conduce a la bronquitis crónica, al enfisema y al carcinoma de pulmón. La cannabis tiene un efecto anticolinérgico que determina un deterioro rápido de la memoria. A nivel hormonal produce una disminución de la espermatogénesis que a veces causa infertilidad.

**INHALANTES:** los derivados hidrocarbonados al ser inhalados producen un estado de obnubilación, confusión y con el uso continuado dañan el hígado y el riñón.

La gasolina al ser inhalada ocasiona sensaciones de euforia, obnubilación y con el tiempo encefalopatías tóxicas.

### Analgésicos narcóticos

Son sustancias que producen una poderosa acción sobre el SNC, específicamente en los centros del dolor.

El uso de algunos de sus derivados está legalmente aceptado en la práctica médica.

**OPIO Y SUS DERIVADOS:** provienen de la planta de la amapola, que al incorporarse al organismo producen sobre el SNC una potente analgesia, obnubilación, deterioro físico y mental. Son signos de consumo reciente la constricción de la pupila y alteraciones psíquicas neurológicas.

**MORFINA:** es un derivado opiáceo consumida por grupos reducidos de mediana edad. Produce una adicción crónica.

**CODEÍNA:** es un derivado opiáceo que se usa en la preparación de jarabes y comprimidos antitusígenos. Se lo suele combinar con anfetaminas para potenciar su acción.

**HEROÍNA:** es procesada a partir de la morfina, siendo dos a tres veces más potente. Produce analgesia y estado de obnubilación y sedación con relajación muscular. Es altamente destructiva del SNC.

### MANIFESTACIONES ODONTOESTOMATOLÓGICAS

La interacción del **uso indebido de drogas**, junto con una **dieta** desbalanceada y atisborrada de hidratos de carbono, y **hábitos** de descuido general con deficiente o casi nula higiene oral hacen de la boca el sitio ideal para la gran variedad, tanto cualitativa como cuantitativa, de alteraciones en el sistema odontoestomatológico (fig. 36-1) (cuadro 36-1).

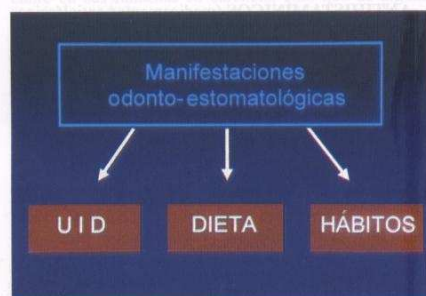


Fig. 36-1. Manifestaciones odontoestomatológicas. UID, uso indebido de drogas.

Cuadro 36-1. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones odontoestomatológicas	Alteraciones gastrointestinales	Deficiencias vitamínicas
Policarías	Disfagia	• A
Gingivitis	Gastritis	• B <sub>1</sub>
Flemones	Estreñimiento	• B <sub>2</sub>
Xerostomía	Diarrea	• B <sub>6</sub>
Halitosis	Esteatorrea	• C
Lengua saburral		
UAR		
Candidiasis		
Leucoplasia		
Retardo cicatrizal		
Hiperpigmentación melánica		
INMUNIDAD CELULAR ALTERADA		
Alteraciones del gusto		
Bruxismo		
Umbral del dolor exagerado		

Fig. 36-1  
ries cau

Las  
oral s

- anf
- mar
- coc
- der
- alca

Du  
atenc  
ren-  
que e  
La  
deter

- cor
- las
- sim
- hay
- su
- for

Lo  
rolla  
pulpi  
de ra  
minu  
La  
tamir  
otros  
das m

- vit
- bri
- nu
- vit
- fac
- bac





Fig. 36-2. Paciente de sexo femenino de 22 años que presenta poliartritis características con predominio de anfetaminas.

Las drogas con mayor acción directa sobre la cavidad oral son:

- anfetaminas y sus derivados
- marihuana
- cocaína
- derivados de la morfina
- alcohol

Durante la observación de estos pacientes llama la atención la gran cantidad de caries y —según ellos refieren— el deterioro de su boca comenzó al mismo tiempo que el consumo de drogas (figs. 36 2 y 36 3).

Las caries en adictos a las anfetaminas adquieren determinadas características:

- comienzan por el cuello de la corona
- las paredes del esmalte se adelgazan y se rompen por simple presión
- hay una gran descalcificación de la dentina, que pierde su tonalidad característica y, junto con esto, la falta de formación de dentina secundaria.

Lo más característico de este proceso es que se desarrolla con extrema rapidez y sin los dolores típicos de las pulpitis. Por esa razón es que se observan gran cantidad de raíces dentarias, al influir de manera manifiesta la disminución del pH y del flujo salival.

La otra consecuencia directa de la adicción a las anfetaminas es la pérdida del apetito, que conduce, entre otros efectos a **hipovitaminosis**. Las carencias observadas más a menudo son:

- vitamina A: se observa enturbiamiento y pérdida de brillo de las mucosas, en especial la palatina, que muestra un color lívido o ligeramente azulado.
- vitamina B<sub>1</sub> (tiamina): dolor y rigidez en los músculos faciales, que junto con la cocaína provoca una exacerbación del síntoma.



Fig. 36-3. Policías.

- vitamina B<sub>2</sub>: arriboflavinosis, que determina lesiones alrededor de la boca (queilitis descamativas, queilitis angulares asociadas con candida) y en la lengua (glositis y atrofia papilar).
- nicotinamida: estomatitis.
- vitamina C: gingivitis, del tipo hipertrofico y sangrante, con retracción de los tejidos periodontales (fig. 36 4).

Es común encontrar la **lengua saburral**, con las papilas filiformes hipertrofiadas; en estos casos —por la ingesta de drogas— se alteran los movimientos masticatorios y se produce un estancamiento salival que interactúa con la falta de higiene y posibles trastornos digestivos que generan la proliferación de estas papilas (fig. 36-5).

También se ha observado con frecuencia **lengua geográfica y lengua escrotal**.

La **halitosis** es más intensa y de aparición más rápida cuando es por "pico" (vía inyectable), siendo más lenta por vía oral (a los 30-40 minutos aproximadamente de ingerida la droga).

**Xerostomía:** la cocaína, las anfetaminas y sus derivados y la marihuana determinan una gran sequedad bucal, siendo administradas por la vía inyectable de acción inmediata. Los pacientes suelen referir un sabor metálico y siempre la boca "pastosa", con la característica de "no poder salivar".



Fig. 36-4. Hipovitaminosis A (nótese la lividez de la mucosa palatina).



Fig. 36-5. Lengua saburral con coexistencia de candidiasis eritematosa.

Los parámetros por nosotros investigados muestran que la marcada disminución del flujo salival, que implica falta de lubricación y disminución de la presencia de inhibidores (p. ej., lisozima), más un pH disminuido, con muy baja concentración de proteínas, la disminución de excreción de fosfatos, no compensados por el incremento de calcio, constituyen, junto con la disminución de la capacidad amortiguadora, factores etiológicos cariogénicos importantes.

**Bruxismo y dolores musculares:** la cocaína tiene una acción directa sobre esta afección y causa aplanamiento de las cúspides de molares y premolares, que conduce a largo plazo a **trismus** e importantes alteraciones de la articulación temporomandibular (fig. 36-6).

En el lugar donde se coloca la cocaína para probar su pureza —en general el área de premolares— se observa **necrosis gingival y del hueso alveolar**, así como hay referencia de casos que describen una extensa **destrucción palatina mediofacial**, de comportamiento agresivo (similar a los linfomas T o a la granulomatosis de Wegener) por consumo de pasta de cocaína por vía nasal.

**Leucoplasia:** en carrillos y espacio retromolar. Llama la atención observarla ya que es una afección rara en per-



Fig. 36-6. Paciente cocaínómano con importante desgaste de sus piezas dentarias por bruxismo, que presenta además UAR en la mucosa de labio superior.



Fig. 36-7. Leucoplasia retrocomisural en paciente de 30 años.

sonas jóvenes, aunque aquí claramente vinculada a factores irritativos: marihuana, tabaco, bebidas alcohólicas, alimentación deficiente (fig. 36-7).

En los inhaladores de solventes es común que veamos **manchas hipocrómicas** alrededor de la boca, así como edema, urticaria y necrosis de mucosas y hueso, tanto nasal como bucal (figs. 36-8 a 36-14).

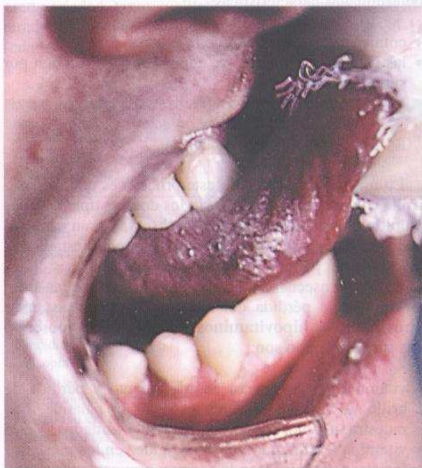


Fig. 36-8. Candidiasis hiperplásica.

Fig. 36-  
mano.





Fig. 36-9. Candidiasis eritematosa.

De acuerdo con numerosos estudios realizados se destaca la prevalencia de *Cándida albicans* en la mucosa oral e intestinal de drogadictos; excluidos la diabetes y el uso de antibióticos, la mayoría de estos pacientes presentan trastornos gastrointestinales, junto a una dieta excesiva en hidratos de carbono o desnutridos más la ingesta de bebidas alcohólicas, lo que también nos hizo pensar en una **alteración de la inmunidad celular** (depresión de la respuesta celular). Este hecho se evaluó con diferentes pruebas cutáneas para llegar a la conclusión de que los adictos estarían más predispuestos a contraer **infecciones**, en particular tuberculosis y candidiasis.

**Endocarditis:** los estudios bacteriológicos han comprobado que la flora cutánea y orofaríngea del drogadependiente está tres veces más contaminada por el estafilococo dorado coagulasa positivo que en el sujeto sano. La puerta de entrada de estas endocarditis subagudas es cutánea y la propagación del germen se produce a partir de una rotura de la pared venosa al momento de inyectarse o de una tromboflebitis en el punto de la punción, que genera lesiones valvulares en el corazón derecho (válvula tricúspide). La sintomatología de esta endocarditis es más aparatosa y determina em-



Fig. 36-11. UAR en mucosa de labio inferior, paciente politoxicómano.

bolia pulmonar séptica. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta para el tratamiento odontológico la antibiótico-terapia profiláctica.

Otro ítem importante es la **anestesia**, ya que las dosis de anestésicos, sean locales o generales, deben ser superiores a lo habitual, por dos razones:

- el toxicómano tiene alterado el umbral del dolor
- los productos anestésicos son metabolizados más rápidamente

También se ha observado la dificultad al administrar anestesia troncular por los efectos secundarios (sudoración, palidez, palpitaciones, náuseas) que son más frecuentes en esta población, y la hiperexcitabilidad que ciertas drogas provocan.

Clinicamente vimos como ciertas drogas afectan las estructuras y la funcionalidad de la cavidad oral, mientras que otras, en cambio, provocan alteraciones morfológicas (aun teniendo ambas la misma vía de administración). En estudios citológicos que hemos efectuado sobre mucosa oral se han encontrado algunas modificaciones estructurales en las células como vacuolización y citóli-



Fig. 36-10. Bruxismo y enfermedad periodontal en paciente cocaínmano.



Fig. 36-12. Lesión costrosa por herpes simple (retraso cicatrizal de 2 meses de evolución).



Fig. 36-13. Hiperpigmentación melánica en zonas de "picos" en antebrazo.

sis y alteraciones nucleares en la conformación y la distribución de la cromatina, si bien con una relación núcleo-citoplasma dentro de los cánones de la normalidad. Lo que sí es llamativo es la ausencia de polimorfismos nucleares, que deberían estar presentes.

Cabe aclarar —si bien no es tema de este capítulo— la relación directa que tiene el uso indebido de drogas con la infección por distintos virus, como por ejemplo el HIV, el HBV, el HSV, ya que una de sus principales vías de contagio es la intravenosa, con el consiguiente aumento de la inmunosupresión, lo que podría determinar la aparición y evolución de patologías orales asociadas, encontradas muy a menudo en estos casos (véase cap. 19).

Por último quisiera hacer referencia al **coqueo** o **masticación de la hoja de coca**, de uso tradicional en las regiones andinas por atribuirle la propiedad de aliviar los problemas causados por la altura y una acción vigorizante para atenuar el cansancio, calmar el hambre y la sed.

El cúmulo de hojas mezcladas con bicarbonato de sodio, masticadas y colocadas en el carrillo durante horas, forma una masa consistente, redondeada, llamada "bolo", lo que determina un aspecto edematoso blanquecino de la mucosa del carrillo —**leucoedema**—, siendo de poca significación en la incidencia del cáncer oral (fig. 36-15).

Esta acción de **coquear** no debe confundirse con el abuso de la sustancia cocaína, si bien es un "hábito po-



Fig. 36-14. Carcinoma espinocelular de lengua, paciente de sexo femenino de 36 años, politoxicómana, alcohólica y fumadora compulsiva.

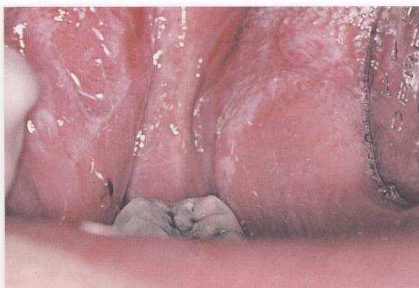


Fig. 36-15. Leucoedema en mucosa de carrillo y ligera leucoplasia en zona retromolar.

lémico" tanto en lo que respecta a sus ventajas o perjuicios para la salud como en lo referente a su aceptación legal.

Como hemos visto, la cavidad oral no escapa a los estragos que el uso indebido de drogas ocasiona, por lo que es importante considerar nuestro papel como profesionales de la salud en el abordaje multidisciplinario de tan compleja patología.

## Trastornos de la alimentación: bulimia y anorexia

### INTRODUCCIÓN

La preocupación actual por la imagen física al hacer un "culto" de lo exitoso, lo lindo y lo bello de "ser delgado" ha provocado un aumento de la prevalencia de distintos trastornos alimentarios. Dichos disturbios pueden manifestarse en una variedad de formas; sin embargo, las principales y más conocidas son la anorexia y la bulimia nerviosa (Manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales. 4ª ed. DMS-IV).

Si bien ambas patologías son las más reconocidas, existen otros cuadros más leves, pero no de menor compromiso, que condicionan la vida social de la persona, en los que se encuentra con igual frecuencia el pensamiento puesto en la comida y el cuerpo.

Los primeros datos en la literatura médica datan de 1689 descritos por M. Norton, pero fue el incremento del número de personas que lo padecen lo que determinó un avance importante en el conocimiento de ellos tanto en su cuadro clínico como en sus criterios diagnósticos.

Bulimia y anorexia son términos complejos en lo que se refiere a su etiología y tratamiento ya que el éxito de éste dependerá del enfoque multidisciplinario, con esfuerzos coordinados de varios profesionales de la salud, y aquí es donde desempeña un papel importante el odontólogo ya que estos pacientes suelen concurrir a la

consulta  
sus diet  
ellos; si  
importa  
logías.

### DEFIN

La ar  
apetito"  
es la au  
por per  
tan tene  
embargo  
un 0,5  
sufrir es

La an  
nes, per  
sociales  
ral, con  
grandes  
produci  
tran su  
tienen  
hallarse  
y edad.

La b  
nancia  
método  
intenso  
La inci  
poblaci  
no es u  
cada 10  
La an  
ligadas  
nen bul  
lugar a  
dida ex

### ETIO

De a  
tornos  
éticos, c  
neurotr  
ciones  
pación

Exis  
disposi  
tornos,  
neuroq

La c  
sobrep  
conflic  
holism  
bulimia  
familia  
y/o ant



consulta por el malestar que les genera la aparición de sus dientes o por la hipersensibilidad que sienten en ellos, siendo las manifestaciones orales uno de los más importantes signos diagnósticos para definir estas patologías.

## DEFINICIONES

La anorexia como término literal significa "pérdida de apetito" mientras que en el caso del enfermo anoréxico es la autoimposición del ayuno en un esfuerzo obsesivo por perder peso. Es común que estas personas no admitan tener un problema, a veces están muy delgadas y sin embargo se ven obesas. Se estima que actualmente entre un 0.5 y un 1% de la población vulnerable femenina sufre este trastorno.

La anorexia nerviosa es más común en mujeres jóvenes, pero puede afectar a cualquier edad, se da en clases sociales media y alta con buen nivel intelectual y cultural, con predominio de la autoexigencia, lo que implica grandes dificultades para aceptar los cambios que se van produciendo en su organismo. Estas pacientes encuentran su imagen corporal distorsionada a tal punto que no tienen conciencia de que está en juego la vida, aun al hallarse hasta un 15% por debajo de su peso según talla y edad.

La bulimia, por otra parte, se caracteriza por la alternancia de grandes comilonas (atracones) seguidas de métodos de purga (vómitos, laxantes, ayuno y ejercicio intenso) para aliviar la culpa y evitar el aumento de peso. La incidencia de la bulimia se estima en un 4-5% de la población femenina adolescente y adulta joven, aunque no es una patología exclusiva de mujeres, ya que 1 de cada 10 casos son varones.

La anorexia y la bulimia nerviosa están estrechamente ligadas: un veinticinco por ciento de las personas que tienen bulimia también han sufrido de anorexia, lo cual da lugar a la combinación de ambas -bulimarexia- con pérdida excesiva de peso y utilización de laxantes.

## ETIOLOGÍA

De acuerdo con diversas teorías las causas de estos trastornos son resultado de una combinación de factores genéticos, cambios bioquímicos en el cerebro a nivel de los neurotransmisores y componentes socioculturales (relaciones familiares problemáticas, baja autoestima, preocupación por los cambios de la adolescencia, etcétera).

Existen evidencias de estudios que sugieren una predisposición genética individual a desarrollar estos trastornos, relacionada con la depresión, las anomalías neuroquímicas o la inestabilidad emocional.

La clásica dinámica familiar del anoréxico incluye sobreprotección paterna, dificultad en la resolución de conflictos, rigidez y tendencia al "perfeccionismo", alcoholismo, mientras que los antecedentes familiares del bulímico muestran una gran dependencia y relaciones familiares conflictivas con un componente de agresión y/o antecedentes de abandono.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

En el área psicosocial existe un contraste de personalidades:

Anorexia nerviosa	Bulimia nerviosa
– Timidez e introversión	Sociabilidad, a veces introversión
– Autocontrol excesivo	Alternancia entre el autocontrol y la impulsividad
– Expresión rígida de sentimientos	Gran dependencia emocional
– Buen nivel intelectual, con razonamiento abstracto	Buen nivel intelectual: pensamiento concreto

En ambos casos es constante la conducta de ocultamiento y negación de la realidad, lo que dificulta la realización de un buen diagnóstico y tratamiento correcto. Las manifestaciones clínicas generales incluyen:

### ANOREXIA

- alteraciones hormonales
  - en mujeres: disminución de estrógenos que conduce a la aparición de amenorrea y osteoporosis
  - en hombres: disminución de la testosterona capaz de generar impotencia y disminución de la libido
- alteración en la regulación de la temperatura
- bradicardia
- hipotensión
- piel seca
- debilitamiento de pelos y uñas
- avitaminosis
- delgadez extrema
- alteraciones gastrointestinales: deshidratación, dilatación intestinal y disminución de la motilidad por el estreñimiento crónico y el uso de laxantes.
- alteraciones renales: desequilibrio electrolítico, deshidratación y disminución del filtrado glomerular
- alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia y leucopenia
- fatiga crónica

### BULIMIA

- alteraciones renales
- gran desequilibrio electrolítico por vómitos excesivos y abuso de laxantes y diuréticos. Hipocalcemia y alcalosis metabólica por pérdida de potasio
- alteraciones cardiovasculares
- estreñimiento crónico
- esofagitis
- faringitis
- piel seca y presencia de lanugo (en cara y parte superior del cuerpo)
- presencia de callosidades en los dedos de las manos (al autoprovocarse el vómito frotando los dedos contra los dientes superiores), denominada **signo de Russell** (fig. 36-16).

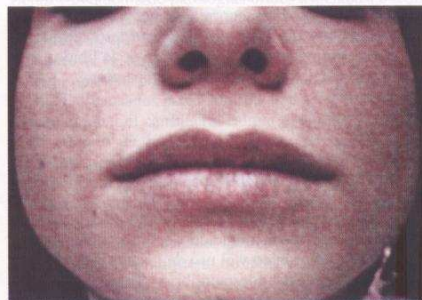


Fig. 36-16. Signo de Russell. (Gentileza de la doctora Julia Piñero.)

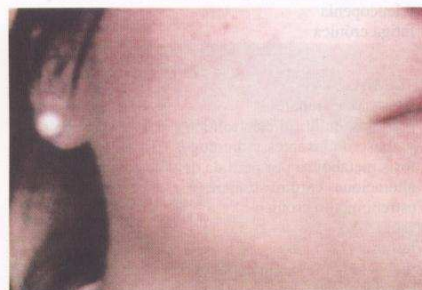
### MANIFESTACIONES ORALES

Son las alteraciones mas frecuentes encontradas en esta población:

Agrandamiento parotídeo, que le confiere al rostro una forma redondeada. La histopatología muestra aumento



A



B

Fig. 36-17. A. Agrandamiento parotídeo bilateral. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.) B. La misma paciente a mayor aumento. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.)

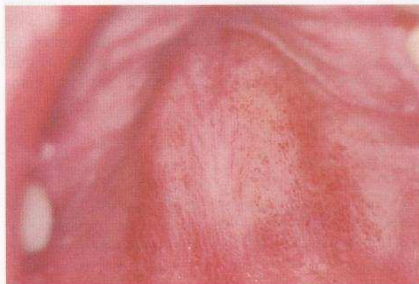


Fig. 36-18. Lesiones eritematosas autoprovocadas en paladar duro. Paciente de 32 años con antecedentes de varios años de comportamiento bulímico.

de infiltración grasa y fibrosis sin infiltrado inflamatorio crónico (fig. 36-17).

Disminución del gusto como resultado de la desnutrición y los cambios hormonales.

Xerostomía.

Queilitis descamativa provocada por la deshidratación por vómitos frecuentes y el abuso de laxantes y diuréticos.

Queilitis angular debida a *Cándida*.

Lesiones traumáticas (ulceraciones y hematomas) halladas en el paladar duro y blando, los carrillos y la mucosa labial, probablemente autoinducidas (fig. 36-18).

Caries dental, por la disminución de la saliva en cantidad y/o calidad, cambios de su pH y aumento de la ingesta de hidratos de carbono que ocasiona un aumento de la actividad cariogénica.

Perimilólisis: erosiones características encontradas con mayor frecuencia en pacientes bulímicos (figs. 36-19 a 36-21). Estas erosiones se presentan en las caras linguales y palatinas de dientes anteriores y en las caras

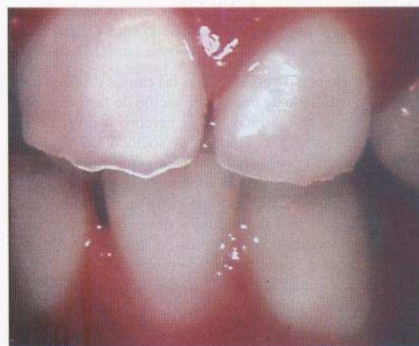


Fig. 36-19. Paciente de 20 años que presenta erosión dental con adelgazamiento y ruptura de los bordes incisales de dientes anteriores. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.)



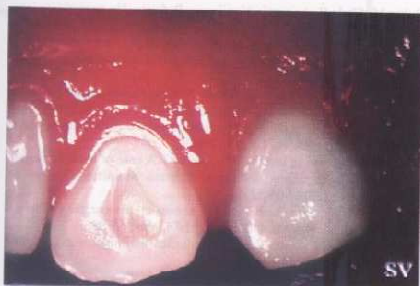


Fig. 36-20. Paciente en período intermedio de evolución de su patología presentando erosiones dentarias más profundas en cara palatina de dientes anteriores. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.)

oclusales de dientes posteriores; son provocadas por la acción de los ácidos estomacales, agravados por el movimiento de la lengua, y el cepillado dentario. Si la erosión progresa, el diente exhibe una pérdida de su anatomía normal, llegar hasta la pérdida total del esmalte, con la consiguiente hipersensibilidad que esto acarrea, que toma a los dientes más susceptibles a astillarse y/o fracturarse. Con base en las características de las lesiones de estos pacientes es posible establecer un cuadro evolutivo que nos orientará en tiempo de evolución e intensidad de la enfermedad.

### TRATAMIENTO

El conocimiento de estas patologías nos ayudará —como parte integrante del equipo de salud— al arribo de un buen diagnóstico y posterior tratamiento multidisciplinario. En lo que respecta al manejo de la patología oral, el primer paso es la educación del paciente sobre los efectos nocivos que provoca la deshidratación y las dietas restringidas en la boca. Se debe instruir al paciente en un criterio preventivo para frenar la erosión continua de los dientes (por supuesto que debe encontrarse bajo tratamiento y que hayan disminuido los episodios de los vómitos), disminuyendo el consumo de alimentos cariogénicos, ingiriendo más líquidos, estimulando la secreción salival con el uso de goma de mascar con xilitol. En caso de xerostomía se aconseja el uso de saliva artificial.

La eliminación del dolor debe tratarse con desensibilizantes dentinarios y con la aplicación diaria de fluoruro de sodio (en gel o enjuagatorios bucales), que beneficia la remineralización al disminuir la solubilidad de la dentina. Por último, se realizará la rehabilitación estética por el método que se crea más conveniente.

### BIBLIOGRAFÍA

#### Consumo de drogas

Academia Nacional de Medicina. Centro de Investigación Epidemiológica. Manual de Epidemiología para el estudio del consumo de sustancias psicoactivas: Nivel Básico. Buenos Aires: ANM/CIE, 1998.



A



B



C

Fig. 36-21. A. Paciente de 26 años con cuadro muy evolucionado, vista por palatino de importantes erosiones y pérdida de esmalte dentario. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.) B. La misma paciente, a mayor aumento, nótese las erosiones en zona anterosuperior. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.) C. La misma paciente, zona de premolares superiores, donde la erosión es tal que el diente va perdiendo su anatomía característica. (Gentileza de la doctora Shirley Valente.)

Darby-Walsh. Dental Hygiene-Theory and Practice 2<sup>nd</sup> ed. 2003. cap. 45.

Darling MR. Cannabis abuse and oral health care: review and suggestions for management. SADJ junio de 2003; 58 (5):189-90.

Escobedo A. Historia de las Drogas — Tomos I y II—Madrid: Alianza Editorial; 1990.

Graham CH, Meehan JG. Dental management of patients taking methadone. Dental Update 2005, Oct, 32(8):477-85.

Lo Muzio L, Falaschini S, Rappelli G, Bambini F, Baldoni A, Proaccini M, Cingolani M. Saliva as a diagnostic matrix for drug abuse. Int J Immunopathol Pharmacol 2005 Jul-Sep; 18(3):567-73.

Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Secretaría de Salud "Uso Indevido de Drogas" para profesionales del equipo multidisciplinario de Salud. Argentina; 1988.

Murphy DC, Wilners S. Patients who are substance abusers. NY State Dent J mayo de 2002; 68 (5):24-7.

Parry J, Porter S, Scully C, et al. Mucosal lesions due to oral cocaine use. Br Dent J 1996;180:462-4.

Sandler NA. Patients who abuse drugs. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radio Endod enero de 2001;91(1):12-4.

Podskarbi-Fayette R, Rydzewski B, Lipinska M. Smell and taste in drug addicts. *Otolaryngol Pol* 2005; 59(4):585-90.

Seyer BA, Grist W, Muller S. Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Med, Oral Pathol Radiol Endod* octubre de 2002;94(4):465-70.

Winocur E, Gavish A, Volfin G, Halachmi M, Gazit E. Oral Motor Parafunctions among heavy drug addicts and their effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001;15(1):56-63.

## Trastornos de la alimentación

Alvarado Masso A, Cedillo M, Rivas ZG, Mora T. Bulimia. Acta Odontol Venez 2001; vol. 39 (2) : 70-73.

Alonso C, Sabas M, Castillo MA, Weisstaub G. Trastornos de la conducta alimentaria: repercusiones a nivel oral. RAOA julio-agosto de 2001;89(4):390-395.

Darby-Walsh.-Dental Hygiene, Theory and Practice, 2<sup>nd</sup> ed; 2003:945-59.

Domínguez Fresco A, Pozo Fernández F, Perea Macarro A. Anorexia nerviosa y bulimia en el gabinete dental (II): manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Europea Odonto-Estomatol* noviembre-diciembre de 2000; vol 12(6):315-324.

Duker M, Slade R. Anorexia Nerviosa y Bulimia. Un tratamiento integrado. México: Ed. Limisa; 1992.

Gay Zárate OU, Del Bajío. Área de investigación. Anorexia y bulimia nerviosa. Aspectos odontológicos. Rev ADM enero-febrero de 2000; 57(1):23-32.

Grandjean A, Wooscyna GR, Ruud J. Desórdenes alimentarios en deportistas. *Office Sports Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed; 1996; pp. 113-9.

Rojtkop A. El rol de la odontología frente a los casos de bulimia y anorexia. RAOA. 1990;vol.78(2) 117-119.

Santoro V, Grulliero P, Tartaro GP, Colella G. A case of parotidomegaly associated with eating disorders. *Minerva Stomatol.* Ottobre de 1998; vol 47 (10) : 565-571.

Shubert de Cucchiario A. Bulimia y anorexia, sus características en nuestro medio. Revista 4400, Año 1 N°4, abril de 1998.

Sundgot-Borgen J. Desórdenes alimentarios en mujeres deportistas. *Sport Medicine* 1994;17 (3) 176-178.

Un especial agradecimiento a las doctoras Shirley Valente y Julia Piñero, profesionales del Equipo de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Servicio de Adolescencia del Hospital Doctor Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se p  
clínico  
vez sea

**HIPER  
EN LA**

Al  
ciclosp  
rosos :  
con la  
mujer  
nistró :

El ciclosp  
metabo  
*polysp*  
la drog  
cultivo

La  
débile,  
prolife-  
los lin-  
los lin-

## Farma

Pues  
intrave  
absorbe  
pico e  
ingeric

Se i  
estruct  
los ser  
17 y el  
Son  
10% s  
100 v

## Farmers

Su a  
que in



## Miscelánea

Se presentan a continuación algunas entidades, casos clínicos e histopatológicos que a juicio de los autores tal vez sean interesantes para compartir con el lector.

### HIPERPIGMENTACIÓN MELÁNICA EN LA MUCOSA ORAL POR CICLOSPORINA

Al agrandamiento gingival, cuya relación con las ciclosporinas ha sido extensamente estudiada por numerosos autores, sumamos un caso en que aquél coexiste con la hiperpigmentación melánica. Se trata del de una mujer joven que recibió un trasplante renal y se le administró ciclosporina como inmunosupresor.

El ciclosporín o ciclosporina, al comienzo llamado ciclosporina A, es un polipéptido derivado del producto metabólico de dos especies de hongos: *Trichoderma polysporum* y *Cylindrocarpum lucidum*. Comercialmente la droga es producida como un metabolito derivado del cultivo del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams.

La actividad antimicrobiana de la ciclosporina es débil, pero está comprobado su efecto inhibitorio en la proliferación de linfocitos. Su acción es selectiva sobre los linfocitos T (LT) con pequeña o ninguna acción sobre los linfocitos B (LB).

### Farmacocinética de la ciclosporina

Puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. Luego de la administración oral, la droga se absorbe en el tracto gastrointestinal. La concentración pico en plasma ocurre tres o cuatro horas después de ingerida y tiene una vida media de 17 a 40 horas.

Se identificaron 14 metabolitos de la ciclosporina y la estructura de 9 de ellos se ha estudiado a la perfección. En los seres humanos los metabolitos primarios son el 1, el 17 y el 21.

Son excretados por vía biliar y por las heces. Sólo el 10% se excreta por el riñón. La dosis usual varía entre 100 y 400 mL/día.

### Farmacodinamia de la ciclosporina

Su acción se dirige principalmente a los linfocitos T que intervienen en el proceso de rechazo de un órgano

trasplantado. Para comprender esta acción explicaremos brevemente el mecanismo de rechazo ante un trasplante:

- Identificación del antígeno (órgano trasplantado).
- Acción de los macrófagos sobre el antígeno con la consiguiente producción y liberación de interleucina 1 (IL-1).
- Activación de la IL-1 de los linfocitos citotóxicos que adquieren receptores para IL-2.
- Activación de los linfocitos T helpers, con la producción y liberación de IL-2 acentuada por la IL-1.
- Amplificación de la actividad citotóxica de los linfocitos T que causa **lisis celular** en el tejido injertado.
- Activación de linfocitos T supresores que equilibran la respuesta.

La ciclosporina inhibe varias de estas etapas, en especial la síntesis de IL-2 y la producción de LT citotóxicos. El mecanismo sería el bloqueo de la inducción de los receptores de IL-2. Parecería tener acción selectiva sobre LT helpers y los LT citotóxicos.

### Usos de la ciclosporina

Seguimos en este punto a Seymour y Jacobs, que resumen claramente los usos de la droga.

Básicamente es usada en la prevención del rechazo de órganos trasplantados. Comienza a utilizarse en 1978 en pacientes que recibieron un nuevo riñón. A partir de entonces se la emplea como única droga o combinada con corticoides.

Es probablemente eficaz en trasplante de hígado, páncreas, médula ósea, corazón y corazón-pulmón. Cuando la enfermedad injerto versus huésped (EIVH) se torna crónica su acción parece ser poco efectiva.

Se utiliza también en otras enfermedades en las que el sistema inmune se encuentra involucrado.

Mostró ser efectiva en diabetes de tipo 1 insulino-dependientes), en la enfermedad de Behçet (úlceras aftosas en la boca, los ojos y los genitales). En alteraciones propias del globo ocular o asociadas con penfigoides. En artritis reumatoidea, psoriasis, penfigos y penfigoides. También lo hizo en el lupus eritematoso, en la remisión de la aplasia medular.

### Interacción con otros medicamentos

El ketoconazol, la eritromicina, la doxicilina y los anticonceptivos orales pueden aumentar la concentración plasmática de la droga. El odontólogo debe conocer estos efectos al recetar a pacientes tratados con inmunosupresores.

### Efectos secundarios de la ciclosporina de incumbencia médica

**Nefrotoxicidad:** frecuente en trasplantados de riñón. Hay aumento del nivel de creatinina y degeneración y necrosis de los túbulos proximales, hiperuricemia e hipercalcemia. La hipertensión es un hallazgo común en trasplantados renales.

**Hepatotoxicidad:** se elevan los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina. Estos efectos son reversibles al disminuir la dosis.

**Trastornos linfoproliferativos:** posiblemente asociados con el virus de Epstein-Barr. Un 10% de los linfomas descritos se asociaron con trasplantes renales.

**Neoplasias:** el aumento de la prevalencia de neoplasias se asocia con la inmunosupresión. El **sarcoma de Kaposi (SK)**, especialmente el gingival, se ha descrito en

dos pacientes. Esto obliga a biopsiar los agrandamientos gingivales asociados con drogas inmunosupresoras.

Se cita también un caso de carcinomas en gingiva y lengua en una paciente que recibía ciclosporina.

**Infecciones:** si bien son raras cuando sólo se administra ciclosporina, se pueden ver infecciones víricas, micóticas y bacterianas cuando se la asocia con otras drogas.

**Neurotoxicidad:** se presenta con ataques convulsivos, temblor en las manos, parestesias e hiperestesias en la región perioral.

**Perturbaciones mentales:** se han documentado trastornos psicológicos y depresión.

**Hipertricosis:** aumento excesivo de pelo en el cuerpo y la cara, que conduce a trastornos de tipo psicológico, sobre todo en mujeres (fig. 37-1).

**Trastornos gastrointestinales:** pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea.

### Efectos secundarios de la ciclosporina de incumbencia odontológica

**Agrandamiento gingival:** el primer caso de agrandamiento gingival por ciclosporina fue comunicado en la literatura dental en 1983 por Rateitschak Pluss y col. Desde el comienzo se observó que, en los primeros pacientes trasplantados renales, existía agrandamiento gingival. Administrada la droga a perros y gatos, éstos desarrollaban la lesión, siendo reversible al suprimir la medicación.

Habitualmente comienza por la papila y es más pronunciado en el área lingual y palatina que en vestibular (fig. 37-2). La encía toma luego un aspecto lobular y puede extenderse hacia oclusal cubriendo la corona dentaria, interfiriendo en la oclusión, la masticación y el habla. **No se ha comunicado el crecimiento gingival en desdentados con esta droga.**

A menudo se ve la gingiva con una marcada inflamación y más hiperémica que en los agrandamientos por anticonvulsivantes. Algunos autores describen importantes hemorragias al extirpar piezas dentales. Usualmente el **agrandamiento ocurre luego de los tres meses de tomar la droga**, aunque hay anotados casos en los que se desarrolló al mes de iniciación del tratamiento.



Fig. 37-1. Pueden observarse las lesiones bucales y el excesivo crecimiento de pelos en el brazo de la paciente.

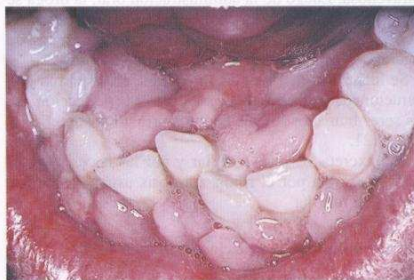


Fig. 37-2. Agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina.



## Incidencia

La incidencia del agrandamiento gingival por ciclosporina varía según los distintos estudios entre el 25% y el 81% de los pacientes tratados. Estas diferencias pueden relacionarse con el dosaje de la droga, la concentración en plasma, la duración del tratamiento, el estado periodontal y el físico del trasplantado. A pesar de lo dicho **la relación local está hoy en discusión. Recientemente, en 1990, Seymour y Smith prueban la falta de correlación entre el control gingivoperiodontal y el agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina.**

**Tipo de trasplante:** la incidencia es mayor en trasplantados de riñón que en los de médula (2%).

**Edad:** la edad parece ser importante en la gravedad del agrandamiento gingival. Los niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 se vieron más afectados que los adultos. Se sugiere una interacción entre la ciclosporina, las hormonas sexuales y los fibroblastos gingivales. Los fibroblastos de pacientes jóvenes son más susceptibles a la droga.

## Características histológicas

Son comparables a las del agrandamiento producido por la dilantina. Existe infiltrado de células mononucleares con la presencia de linfocitos timonocitos adyacentes a la membrana basal con una virtual ausencia de linfocitos B.

Se mencionó también acantosis y paraqueratosis con proliferación pseudoepiteliomatosa y edema.

La **histoquímica** mostró un incremento del número de células de Langerhans alrededor de la gran inflamación. En muchos trabajos se registra el aumento de la densidad de los fibroblastos y del colágeno extracelular, lo cual explicaría con mayor exactitud el término agrandamiento gingival, ya que no sería una verdadera hiperplasia.

El **microscopio electrónico** muestra que los fibroblastos poseen una síntesis activa de proteínas con reducida acción citotóxica y ausencia de cambios degenerativos, aumento de células con microfilamentos con núcleos a espacios regulares y la lámina basal fuertemente unida a la estroma. El término miofibroblastos se ha aplicado a estas células.

## Posible mecanismo de acción de la droga sobre la gingiva

Ya se ha demostrado la presencia en la gingiva normal de una subpoblación de fibroblastos funcionalmente heterogénea. Estas diferencias funcionales son porcentaje de proliferación, síntesis de proteínas, producción de colágeno y respuesta a varios agentes químicos.

Así como en algunos pacientes con agrandamiento gingival por dilantina debido a la presencia de una subpoblación de fibroblastos genéticamente sensibles a la droga, la ciclosporina. Otros autores responsabilizan a esta droga y su acción sobre la síntesis de proteínas, la producción de colágeno y la proliferación fibroblástica en función de la dosis, como explicáramos más arriba.

En 1988 Haseel identificó dos poblaciones de células mediante el empleo de fluorescencia activada. Un 35% que no respondían a la acción de la ciclosporina y un 41% más sensible a su acción en términos de proliferación y actividad de síntesis.

Estudios recientes revelan que la acción del metabolito OL17 explica la estimulación y la inhibición de la proliferación fibroblástica identificada como sensible por la fluorescencia activada.

## Efectos sobre la gingiva ante la administración simultánea de ciclosporina y nifedipina

Thomason JM, Seymour RA y Rice N, describen en un excelente trabajo de 1991 el resultado de un estudio comparativo entre 32 pacientes trasplantados de riñón que fueron tratados con ciclosporina y 23 también trasplantados renales cuyo tratamiento fue sobre la base de ciclosporina y nifedipina.

Recordemos que la primera actúa inhibiendo el rechazo, mientras que la nifedipina controla la hipertensión (que, como vimos, es común en estos pacientes) y reduce la nefrotoxicidad provocada por la ciclosporina.

La nifedipina es un antagonista del calcio. Como se sabe, la síntesis de collagenasas y de otras proteinasas derivadas de los fibroblastos gingivales es calcidependiente. Al no poder producirse debido a la acción de la droga hay aumento en la producción de colágeno y, por lo tanto, agrandamiento gingival. El efecto se ve potenciado por la acción de ambas drogas. Esto muestra que los pacientes que toman ciclosporina desarrollan la lesión en un 27% de los casos, mientras que los que toman nifedipina lo hacen en un 20%. Sin embargo, de los que toman ambas drogas se desarrolla agrandamiento gingival en el 48%.

## Hiperpigmentación de la mucosa bucal

No hemos hallado en la literatura otro caso de **hiperpigmentación de la mucosa bucal** inducida por la ciclosporina. No obstante, Brody AJ y Wing AJ mencionan en un trabajo el caso de un paciente que recibió un trasplante renal cadavérico y que luego de tres meses de recibir ciclosporina, desarrolló hiperpigmentación en la piel. Estas manifestaciones involucraron al suspender la medicación.

En otro informe se destaca que la hiperpigmentación puede ser una de las manifestaciones cutáneas de las EIVH.

## Caso clínico

El caso presentado corresponde a una mujer de 32 años, quien comienza con diálisis a los 16 y a la que, finalmente, se le practica un trasplante de riñón a los 29 años.

La paciente consulta con un cuadro de agrandamiento gingival e hiperpigmentación melánica de la mucosa lingual.

Refiere que una semana antes del trasplante recibe ciclosporina (Sandimun) por vía intravenosa, para conti-



Fig. 37-3. Las manchas pigmentarias en lengua coexisten con el agrandamiento gingival.

nuar con la misma forma de administración una semana después de la intervención. A partir de ese momento se le administra la droga por vía oral, agregándose otro inmunosupresor, la azatioprina (Imuran) y un corticoide. Este último es interrumpido a los seis meses para continuar hasta la fecha con los dos inmunopresores.

Comenta que no tuvo efectos secundarios de importancia con la medicación, pero que las manchas en la lengua se evidenciaron desde el comienzo del tratamiento, mientras que el agrandamiento gingival comenzó recién un año y medio después de iniciado éste.

Se puede observar, además, hipertricosis (fig. 37-1) e ictericia en la piel y las conjuntivas, probablemente como efecto secundario de la azatioprina.

Las manchas pigmentarias de tipo melánico se distribuyen con exclusividad en el dorso y los bordes de la lengua. Son de intensidad variable y no hay alteración en la cantidad ni la calidad de las papilas (fig. 37-3).

El agrandamiento gingival comenzó por la tabla lingual y siguió luego por el área vestibular inferior, vestibular superior y gingiva palatina, en ese orden (fig. 37-2).

Tal como está descrito por otros autores, no se observa agrandamiento gingival en el área desdentada de los incisivos centrales superiores (fig. 37-4).

#### Tratamiento

Si bien pareciera que el estado gingivoperiodontal no influye en el desarrollo del agrandamiento gingival, está demostrado que, luego de la gingivectomía, un correcto control de placa y cepillado retrasan las recidivas.

Con respecto a las manchas melánicas, una vez demostradas sus características histológicas, pueden extirparse por razones estéticas, o controlarse en forma periódica. Cabe recordar el caso citado en que las manchas de la piel involucionaron al suspender la medicación.

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, en especial por trasplantes renales, presentan efectos secundarios que involucran la cavidad oral. Uno de esos efectos es el agrandamiento gingival.

En el caso presentado se menciona además como probable origen medicamentoso la hiperpigmentación de la

mucosa lingual, con base en el interrogatorio y la relación causa-efecto.

No pudimos comprobar si la ciclosporina sola produjo la pigmentación o lo hizo su asociación con la azatioprina. Sólo encontramos en la literatura antecedentes de pigmentación cutánea por la droga. Debería observarse en el futuro un mayor número de casos para confirmar si los complejos mecanismos de la melanogénesis en la mucosa bucal también se ven afectados por esta medicación inmunosupresora.

El odontólogo debe conocer el manejo de un paciente trasplantado, los efectos no deseados de los inmunosupresores y su interacción con otros medicamentos de uso odontológico, pues el avance de la ciencia determinará que seamos consultados cada vez con mayor frecuencia por esos pacientes.

La bibliografía correspondiente a este caso clínico puede consultarse en Cecchetti E. Agrandamiento gingival e hiperpigmentación melánica. Efectos no buscados de un inmunosupresor en un caso de trasplante renal. Rev Asoc Odontol Argent vol. 82: octubre-diciembre de 1994; 281-285.

#### RESOLUCIÓN DE UNA ÚLCERA TUBERCULOSA BUCAL CON TALIDOMIDA

La localización bucal de lesiones tuberculosas en la boca es infrecuente. Cuando se presenta suele ser secundaria a un foco pulmonar a menudo primitivo.

Este caso clínico corresponde a un niño de 11 años que concurre a la consulta con una úlcera en la cara ventral de lengua, con bordes elevados, áreas necróticas y unas formaciones amarillentas en el fondo de la lesión (fig. 37-5). Se queja de dolor irradiado hacia el oído. El tiempo de evolución es de cuatro meses. El paciente culminó hace seis meses exitosamente un tratamiento quimioterápico por un cuadro leucémico.

Presenta un informe histopatológico realizado con anterioridad con características de úlcera inespecífica de



Fig. 37-4. A diferencia de lo que sucede con la dilantina, no hay agrandamiento gingival por acción de la ciclosporina en las zonas desdentadas.



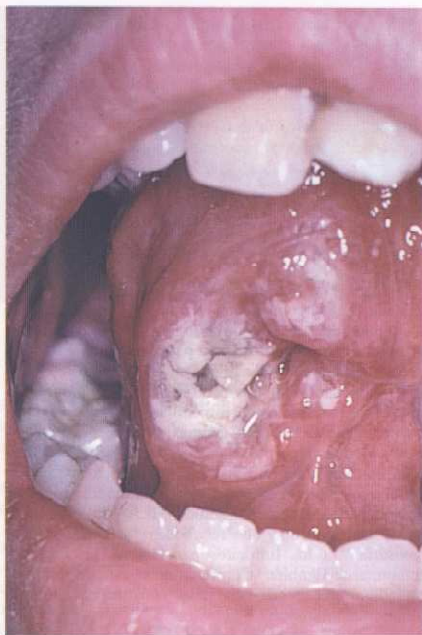


Fig. 37-5. Úlcera tuberculosa con cuatro meses de evolución.

lengua. Ningún tratamiento local o sistémico fue exitoso hasta el momento.

La importancia de la presentación de este caso clínico radica en compartir nuestro error en el diagnóstico inicial.

Al basarnos en el informe traído por el paciente, realizado en un laboratorio confiable, y como habitualmente se dice "el diagnóstico de tuberculosis bucal se realiza cuando se piensa en esa posibilidad, de lo contrario puede pasar inadvertido" pensamos que esa úlcera atípica podría ser compatible con las úlceras observables en pacientes inmunosuprimidos (HIV) y que, en este caso, podría ser secuela de la mielosupresión por su tratamiento quimioterápico.

Con ese diagnóstico se inicia tratamiento empírico con talidomida con una dosis diaria de 50 mg en una sola toma antes de acostarse durante 21 días.

A los 10 días de iniciado el tratamiento el paciente manifiesta disminución del dolor y es posible observar la lesión en vías de cicatrización, un fondo más limpio, bordes menos elevados y desaparición de las formaciones amarillentas (fig. 37-6). Ante esa respuesta continua con la misma dosis, involución total el día 25 (fig. 37-7). Al suspender la medicación, dos semanas después recidiva en el mismo lugar y con las mismas características una



Fig. 37-6. La misma lesión de la figura 37-5 a 10 días de iniciado el tratamiento con talidomida.

nueva úlcera. Se repite la misma medicación y la misma dosis, para obtener una nueva resolución aproximadamente en el mismo período que la anterior. Al volver a suspender la talidomida la lesión vuelve a recidivar.

Atentos a ese comportamiento solicitamos una interconsulta con clínica médica, ya que ése no es el comportamiento de las úlceras aftosas en inmunosuprimidos. Sospechábamos de la existencia de alguna patología de base con algún compromiso inmunológico ya que la acción de la talidomida era por lo menos destacable.

Los médicos diagnosticaron tuberculosis pulmonar con un foco secundario en la boca. Una vez realizado el tratamiento específico las lesiones desaparecieron definitivamente.

Está demostrado que la talidomida (alpha-N-talimido-glutarimida) reduce la producción de factor de necrosis tumoral. El TNF es el principal mediador de los mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas por gérmenes gramnegativos. Estas bacterias tienen moléculas (endotoxinas) que inducen a los macrófagos a producir TNF.

En la TBC y otras enfermedades crónicas las células T liberan citocinas: IFN, TNF, IL, IL6. En las granuloma-



Fig. 37-7. Luego de 25 días de tratamiento con talidomida la úlcera ha cicatrizado totalmente.

tosas, los macrófagos que se acumulan son una fuente de TNF. Se transforman en células epiteloides y producen más TNF.

En este caso la talidomida produciría una disminución de los niveles de TNF que, como se dijo, se relaciona con infecciones granulomatosas, y por consiguiente por esa acción antiTNF, como sucede con las úlceras aftosas recurrentes, detendría la destrucción tisular.

Este caso nos enseña a pensar en TBC en la boca más de lo que a menudo lo hacemos, si bien una toma biopsica sola no basta a veces para el diagnóstico de TBC, de haberse repetido la biopsia en otro sector de la lesión, el estudio podría haber orientado al anatomopatólogo a pedir otros exámenes.

Finalmente y como está descrito, además de ser la talidomida de gran ayuda en pacientes con HIV con TBC pulmonar, aprendimos y lo compartimos, que la talidomida resuelve las úlceras tuberculosas bucales.

La bibliografía correspondiente a este caso clínico puede consultarse en Ceccoti E. Resolución de una úlcera tuberculosa bucal con talidomida. *Rev Asoc Odontol Argent* 1999; 8(4/5):345-7.

## MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED

### Conceptos básicos sobre inmunidad y rechazo de injertos

La existencia de nuestro sistema inmunitario complica la sustitución de órganos o tejidos dañados mediante trasplante debido a que la exposición a tejidos extraños, genera una respuesta inmune, que a menudo provoca el rechazo del órgano trasplantado.

Existen una serie de barreras genéticas entre el donante y el receptor.

Un **autoinjerto** es un injerto trasplantado de un individuo a sí mismo (p. ej., piel). En ese caso no será rechazado. Un **isoinjerto** es un trasplante entre dos individuos genéticamente idénticos (gemelos monocigóticos) y tampoco es rechazado.

El trasplante entre dos individuos pertenecientes a dos especies distintas es un **xenotrasplante**. Éste es el tipo de trasplante más rápidamente rechazado (mono a hombre).

El injerto trasplantado entre dos individuos de la misma especie (hombre a hombre) aunque genéticamente distintos es un **aloinjerto**.

El rechazo de un aloinjerto muestra dos características típicas de la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata consiste en los mecanismos de reconocimiento del patógeno de acción inmediata y encargados de combatir la infección desde el momento de su inicio. La adaptativa consiste en los mecanismos de reconocimiento muy específicos y que requieren por lo menos una semana para desarrollarse. Estas dos características son memoria y especificidad. El rechazo de un injerto de piel entre un individuo y otro (aloinjerto) se produce en un período mayor de diez días. A esto se lo conoce como rechazo primario y es mediado por linfocitos T.

Si se trasplanta otro injerto de piel del mismo donante al mismo receptor, éste es rechazado más rápidamente (menos de siete días). A este mecanismo en el que actuó la memoria inmunológica se lo llama rechazo secundario y es mediado por anticuerpos y linfocitos T preformados.

En determinados tipos de trasplante, como el de médula ósea, se producen fenómenos particulares englobados bajo el nombre de EIVH, en los que los linfocitos T del injerto reaccionan contra determinados tejidos del receptor.

Como se puede apreciar, el mecanismo es diferente de otros trasplantes en los que es el receptor el que rechaza al injerto.

Cabe recordar que se trasplanta un "órgano saludable", es decir inmunocompetente, cuyos linfocitos rechazarán los tejidos del receptor, cuyo organismo fue inmunosuprimido terapéuticamente para poder recibirlo.

Vale la pena recordar lo que sucede con un feto. Los fetos expresan antígenos paternos, que son alogénicos (extraños) para la madre. Sin embargo, los fetos no son normalmente rechazados, aunque sí son reconocidos, lo cual genera anticuerpos. La causa podría ser la localización anatómica del feto. El trofoblasto, sector de la placenta que más está en contacto con la madre, no posee antígenos de histocompatibilidad (HLA), es decir, carece de las moléculas que reconocen "lo extraño" y le "avisarían" a los linfocitos para iniciar la respuesta inmunitaria. También se producirían sustancias inhibitorias de origen fetal. Los fetos constituyen entonces aloinjertos tolerados.

### Repercusión bucal en la enfermedad injerto versus huésped

La principal causa de morbilidad en pacientes que recibieron trasplante de médula ósea es la EIVH.

Se considera una forma aguda de la enfermedad cuando los síntomas aparecen dentro de los 100 días después del trasplante. La forma crónica se manifiesta después de este plazo.

En la forma aguda de la EIVH la reacción del injerto es contra la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal del huésped receptor. Las células diana son los epitelios cutáneos, las mucosas escamosas y las del intestino delgado y grueso.

En contraste, en la forma crónica de EIVH se ven cuadros clínicos variables, entre ellos disfunción hepática, fibrosis pulmonar, cambios esclerodermatósicos en la piel, cambios en la mucosa oral y gastrointestinal y reducción de la producción de lágrimas y saliva, que recuerda al síndrome de Sjögren.

La forma crónica puede seguir a la aguda o surgir "de novo" después de los 100 días del trasplante. La incidencia observada de EIVH en varios centros especializados oscila entre el 20 y el 50%.

Las manifestaciones orales pueden constituir los primeros signos de EIVH.

Nuestro caso corresponde a un paciente del sexo femenino de 32 años que se había sometido a un trasplante alogénico de médula ósea como tratamiento de una leucemia linfocítica aguda.





Fig. 37-8. Lesión liquenoide con aspecto anular.



Fig. 37-10. Lesiones liquenoides en el paladar.

Éste había sido realizado hacía tres meses, apareciendo en el momento de la consulta síntomas de escozor en la piel, manifestaciones de ardor y disminución de la cantidad de saliva.

Las lesiones bucales eran de aspecto liquenoide en la mucosa de carrillo, en el paladar, en la mucosa de los labios y en la semimucosa del labio inferior (figs. 37-8 a 37-12).

A estas manifestaciones se le sumaba la sensación de boca seca.

Está descrito el aumento de sodio salival en estos pacientes, relacionado con procesos inflamatorios y destructivos de los ácinos y conductos de las glándulas salivales labiales. Esta necrosis se vincularía a un infiltrado difuso de linfocitos con predominio de CD8. La paciente no presentaba parotidomegalia.

Varios estudios sugieren que la biopsia de una glándula salival labial puede ser de importante ayuda en el diagnóstico de la EIVH, más que en otros órganos.

Histológicamente las lesiones liquenoides de la mucosa bucal pueden presentar la basal con aspecto de serrucho, degeneración vacuolar, necrosis de coagulación focal e infiltración linfocítica.

La paciente fue remitida a inmunología para su tratamiento. Éste consiste en corticosteroides, ciclosporina, anticuerpos antiCD3, azatioprina y talidomida.



Fig. 37-9. Imágenes liquenoides en la mucosa del labio inferior.

El conocimiento de esta patología convierte al práctico general y al estomatólogo en un importante miembro del equipo interdisciplinario que maneja la EIVH.

La bibliografía correspondiente a este caso puede consultarse en Ceccotti E y col. Manifestaciones Orales de la Enfermedad Injerto Versus Huésped. Rev Asoc Odontol Arg. abril-mayo de 1997; vol 85.No2; 118-20.

## LENGUA GEOGRÁFICA EN LA CARA VENTRAL.

La lengua geográfica es un proceso descrito también con los nombres de "exfoliación circumscripción, glositis exfoliativa, glositis migratoria o exfoliatio areata linguae.

Es muy frecuente y se observa a cualquier edad. Su etiología se desconoce y existen casos con antecedentes familiares. En el dorso de la lengua se observan zonas descamadas rojas con bordes ligeramente elevados, blancos o amarillentos (fig. 37-13). Con los días esas zonas de descamación cambian de lugar con curación de la anterior. Las papilas fungiformes se destacan por la desaparición de las filiformes.



Fig. 37-11. Lesión liquenoide en la semimucosa del labio inferior.



Fig. 37-12. Lesión liquenoide en la cara ventral de la lengua.

Numerosas publicaciones describen la "estomatitis geográfica" con imágenes similares en mucosa de labio y/o vestíbulo. Reichart describe un caso al que denomina estomatitis geográfica en un paciente con una sola lesión en la cara ventral de la lengua sin lesiones en la cara dorsal.

Presentamos el caso de una paciente de 35 años con lengua geográfica en la cara dorsal totalmente asintomática



Fig. 37-13. Lengua geográfica en su presentación habitual.



Fig. 37-14. Lengua geográfica de la paciente sobre la cara dorsal.

tica (fig. 37-14) y con lesiones similares en la cara ventral (figs. 37-15 y 37-16).

A nuestro juicio también deberíamos llamarla lengua geográfica.

No requiere tratamiento. Es importante tranquilizar al paciente (cancerofobia) explicándole la benignidad del proceso.

#### ANGINA AMPOLLOSA HEMORRÁGICA

Así denominada por Pindborg y Scully, Grispan la denominó hemoflictenosis bucal recidivante.

El primer término se utilizó por primera vez en 1967 para referirse a la aparición de ampollas hemorrágicas orales que no podían atribuirse a discrasias sanguíneas ni a procesos vesicampollosos o a otras causas conocidas. Grispan marcaba su notable prevalencia en pacientes diabéticos. La literatura describe casos de aparición de ampollas hemorrágicas sin una causa comprobable, en diferentes sectores de la mucosa bucal.

La paciente de las figuras 37-17 y 37-18 consulta por notar la aparición de la ampolla en el paladar inmediatamente después de comer. Refiere que "se llenó" en cuestión de minutos y que ya le había pasado en otras

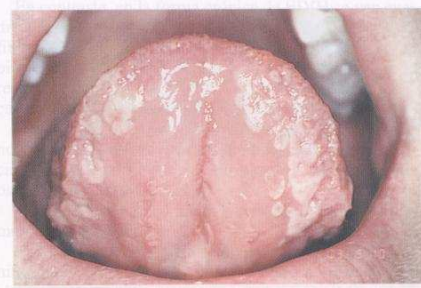


Fig. 37-15. Lengua geográfica de la misma paciente en la cara ventral.





Fig. 37-16. Lengua geográfica con mayor aproximación.



Fig. 37-17. Ampolla hemorrágica.

oportunidades resolviéndose el cuadro sin ningún tratamiento.

Los exámenes habituales no presentaban alteraciones y clínicamente no había lesiones en el resto de la mucosa bucal ni en la piel. No se comprueba la presencia de coagulopatías.

Algunos autores sostienen que la fragilidad vascular y el trauma masticatorio generarían la aparición de la ampolla. Describen su histología como ampollas subepiteliales llenas de eritrocitos.

Puede repetirse con frecuencia y en ese caso es importante indicar citroflavonoides (MR CVP Duo). Es una lesión benigna sin complicaciones ya que, de haber hemorragias, son pequeñas y de fácil control. Debe recordarse siempre estudiar los niveles de glucemia.

#### NEVO BLANCO ESPONJA

El nevo blanco esponja (NBE) es una rara afección benigna, de naturaleza hereditaria autosómica dominante, que involucra la mucosa bucal y menos a menudo la nasal, esofágica, genital y rectal. Es un defecto de la queratina ocasionado por una mutación del gen codificante, que afecta el epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado que reviste la mucosa oral. Si bien su fisiopatología no está totalmente aclarada, la distribución y naturaleza de las lesiones en las mucosas afectadas sugieren que la mutación de la queratina 4 (K4) y/o queratina 13 (K13) serían las responsables de esta entidad. Se presentan tres nuevos casos, con la descripción de las alteraciones clínicas observadas en la mucosa oral, sus aspectos histopatológicos y diferentes terapéuticas.

Se destaca la importancia del diagnóstico diferencial con otras lesiones blancas de la mucosa oral, alguna de ellas de pronóstico incierto.

Descrito clínicamente por Hyde en 1909 y caracterizado desde el punto de vista clínico e histológico por Cannon en 1935, el NBE es un proceso hereditario autosómico dominante de alta penetración (más del 80%) y variable expresión, que puede ser congénito o aparecer en la infancia o la adolescencia, en la que alcanza su aspecto característico. Predomina en la raza blanca y en

ambos sexos por igual, siendo una patología poco frecuente y benigna.

Las lesiones bucales pueden ser extensas y afectar los carrillos, el piso de la boca, la cara ventral de la lengua y el dorso de ella. La mucosa está engrosada, blanquecina y opaca, plegada, con aspecto aterciopelado al tacto. Son lesiones simétricas, a veces con una cantidad mínima de pliegues y asintomáticas. También pueden verse comprometidos la vulva, la vagina, el esófago, el recto, el ano, la nasofaringe, el aparato respiratorio y el urinario. Las lesiones alternan períodos de remisión y exacerbación. Se han comunicado lesiones asociadas con HPV de naturaleza casual.

Las alteraciones del NBE son exclusivamente epiteliales. Las lesiones exhiben histológicamente hiperparaqueratosis, acentuada hiperplasia epitelial y crestas interpapilares ensanchadas. La paraqueratosis está presente en cantidad variable en la superficie de la lesión y en sectores penetra profundamente en el cuerpo mucoso malpighiano. El estrato espinoso aumentado de espesor contiene células con acentuada vacuolización de los queratinocitos suprabasales, "símil degeneración balonizante" (figs. 37-19 y 37-20).

Desde el punto de vista ultraestructural se aprecian cúmulos compactos de filamentos intermedios de quera-



Fig. 37-18. Ampolla hemorrágica a mayor aumento.

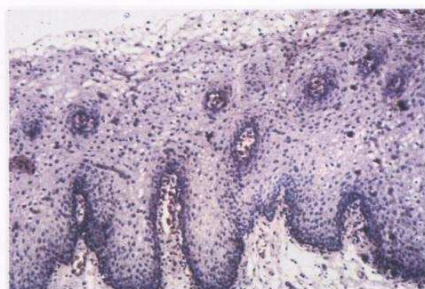


Fig. 37-19. El estudio histopatológico con hematoxilina y eosina resulta compatible con nevo blanco esponja; se observan imágenes del tipo coilocítico en el estrato espinoso y en la capa basal, que sugieren infección secundaria por HPV (papilomavirus humano) o EBV (virus de Epstein-Barr). (Gentileza del doctor I. Calb.)

La queratina en los estratos espinosos superficiales, que remedan las alteraciones epidérmicas producidas por defectos de la queratina.

Las queratinas de la mucosa oral con mayor especificidad son la K4 y la K13. La distribución y naturaleza de las lesiones en pacientes afectados por NBE sugieren que las mutaciones en K4 y/o K13 explicaría esta afección.

Richard y col. identificaron la mutación, en un alelo de la K13 que conduce a la sustitución del aminoácido prolina por otro, la leucina. La mutación que se produce en la región 1A del dominio helicoidal del polipéptido K13 es fundamental para la estabilidad de los filamentos intermedios de la queratina, siendo ésta la región donde se producen la mayor cantidad de mutaciones patogénicas.

Los trabajos de Terrinoni y col. confirman que las mutaciones en los genes que codifican las queratinas específicas de la mucosa oral K4 y K13 constituyen la causa del NBE.

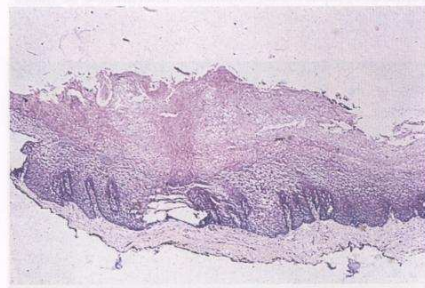


Fig. 37-20. Nevo blanco esponja (HE)  $\times 40$ . Hiperqueratosis, hiperplasia epitelial y acentuada vacuolización citoplasmática de la capa de células espinosas. Se intentó tratamiento con nistatina tópica, sin respuesta clínica destacable. (Gentileza del doctor I. Calb.)

En el diagnóstico diferencial debemos tener presente el leucoedema, asociado con los hábitos orales que lo generan; es adquirido y cura al desaparecer la causa.

La mucosa mordisqueada, una patomimia de naturaleza adquirida, que presenta aspecto de escamas o pequeños colgajos en la mucosa y asociada al mordisqueo de ella.

La queratosis friccional, producida por el trauma recurrente y cuya histopatología es diferente.

La leucoplasia, presenta otro aspecto clínico, de mancha o verrugosidad, asociada muchas veces con el hábito del tabaco, de naturaleza adquirida, frecuente después de la edad mediana; su histopatología es diferente del NBE. La leucoplasia vellosa, ubicada en el borde de la lengua, suele verse en pacientes HIV, asociada con el EBV y con alteraciones histológicas características.

La candidiasis, en la forma aguda, pseudomembranosa, se desprende al raspado y responde eficazmente a los antifúngicos. El liquen plano presenta manchas reticulares, es de naturaleza autoinmune y la histopatología muestra una lesión liquenoide de interfase.

Otras enfermedades hereditarias como la disqueratosis congénita provocan lesiones bucales que remedan la leucoplasia y presentan también lesiones en piel y uñas con posibilidad de transformación maligna.

La disqueratosis intraepitelial hereditaria benigna se manifiesta con lesiones leucoplasiformes en la boca y los ojos y su histopatología muestra disqueratosis. La disqueratosis folicular, con pápulas blanquecinas en la mucosa bucal y lesiones en la piel, exhibe una histopatología característica.

La paquioniquia congénita, con lesiones en uñas, piel y mucosa bucal, que remedan estas últimas las del NBE; las lesiones cutáneas establecen el diagnóstico de esta entidad.

No existe un tratamiento exitoso para esta lesión.

La terapéutica quirúrgica (bisturí frío, láser  $\text{CO}_2$ , electrocoagulación, criocirugía) y/o medicamentosa (tretinoína tópica al 0,5%, antibióticos como penicilina, tetraciclina al 0,25% en forma tópica, eritromicina, metronidazol, antifúngicos, estos últimos en forma sistémica o tópica) no impiden la recidiva de la lesión. Se presentan tres nuevos casos, uno en un varón y dos en mujeres, madre e hija.

Las figuras corresponden a un paciente, de 55 años, blanco, sin antecedentes hereditarios, no fumador y sin evidencias de hábitos traumáticos, que presentaba lesiones blanquecinas, con aspecto esponjoso, transparentes, separadas por surcos profundos y totalmente asintomáticas. Asentaban en la mucosa labial, en ambos carrillos, en la cara ventral y en el borde de la lengua. El paciente refiere que las lesiones aparecieron hace más de veinte años y que no realizó consultas ni tratamientos. En todo ese tiempo no cambió su aspecto clínico. No se indica tratamiento. Se decide control periódico de la lesión (figs. 37-21 a 37-26).

Los aspectos clínicos e histopatológicos permiten obtener el diagnóstico de certeza. No existe un tratamiento eficaz de la afección. El diagnóstico diferencial debe establecerse con lesiones blancas que afectan la

Fig. 37- aspecto labio inferior.

Fig. 37- lesión y

Fig. 37- toda su





Fig. 37-21. Nevo blanco esponja. Lesión blanquecina, vegetante, de aspecto esponjoso, ligeramente translúcida en mucosa del carrillo y del labio inferior.



Fig. 37-22. Nevo blanco esponja. Obsérvese el aspecto esponjoso de la lesión y los surcos que separan las elevaciones blanquecinas.



Fig. 37-23. Nevo blanco esponja. Las lesiones ocupan el carrillo en toda su extensión.



Fig. 37-24. Nevo blanco esponja. Lesión blanquecina, transparente que ocupa la comisura con un plegamiento poco elevado.



Fig. 37-25. Nevo blanco esponja. Cara ventral, borde y dorso de la lengua.



Fig. 37-26. La lesión de la figura 37-7 a mayor aumento.

mucosa bucal, como leucoedema, liquen plano, leucoplasia, candidiasis y otras afecciones hereditarias.

La bibliografía de este caso puede consultarse en Ceccotti E, Sforza R, Bruzzone R y coautores. Nevo Blanco Esponja: revisión de la literatura y presentación de tres casos. RAOA 2003; 91(3):197-9.

### CARCINOMA NEUROENDOCRINO (TUMOR DE CÉLULAS DE MERKEL)

El carcinoma de células de Merkel o carcinoma neuroendocrino es predominantemente un tumor de la vejez. La mayoría de las veces se lo ha descrito en personas de raza caucásica en zonas expuestas al sol, especialmente en la región de la cabeza, el cuello y las extremidades.

La bibliografía cita casos de localización intraoral y de labio inferior.

A través de la clínica y de la tinción con hematoxilina eosina no es fácil distinguirlo de otras neoplasias malignas como linfomas, melanomas, carcinomas anaxiales poco diferenciados y metástasis de otros tumores neuroendocrinos. Para llegar a un diagnóstico correcto es de gran utilidad la inmunohistoquímica ya que ofrece un inmunofenotipo característico representado por un depósito de citoqueratinas paranucleares de bajo peso molecular y positividad variable frente a cromogranina y enolasa neuronal específica.

Es muy raro en los niños y hay un ligero predominio en mujeres. Tiene una elevada tasa de recidivas y cerca de la tercera parte de los pacientes fallecen como consecuencia de la neoplasia.

El conocimiento por parte del clínico y del cirujano máxilo-facial de las características de este poco común pero agresivo tumor es esencial para un manejo efectivo y un adecuado tratamiento.

### Caso clínico

Se presenta a la consulta un hombre de 82 años, con buen estado general. Como antecedente personal próximo informa haber padecido hace tres años parálisis facial del lado izquierdo de etiología herpética. A raíz de ella padece hipoacusia del oído del mismo lado.

Quince años atrás se sometió a cateterismo de las arterias coronarias.

Hace cuatro años fue operado de un adenoma de próstata y también se resolvió quirúrgicamente un traumatismo de mano derecha.

Hace dos meses comienza a percibir un agrandamiento del labio inferior en el tercio derecho.

Por ese motivo consulta a una dermatóloga que le indica una crema antiherpética. Sin resultado, vuelve a indicarle otra crema, esta vez con corticoides y antibióticos.

Al no tener respuesta, su odontóloga lo deriva a consultar con un especialista en patología oral y es recibido en nuestro servicio con una lesión nodular en el límite entre la semimucosa y la piel, que provoca la eversion del tercio derecho del labio inferior (fig. 37-27).

Se presenta indoloro, indurado a la palpación, sin secreciones purulentas ni adenopatías palpables. En la región central, se observa otro nódulo rojo violáceo, firme, elevado, de 1 cm de diámetro y con una superficie irregular con pequeñas elevaciones de aspecto mamelonado (fig. 37-28).

Las comisuras están respetadas. No se observan soluciones de continuidad en toda el área afectada. No se palpan adenopatías.

Sin tener un diagnóstico clínico claro de la lesión se indica una toma biopsica.

### Informe histopatológico e inmunohistoquímico

Se reciben dos fragmentos irregulares blanquecinosos de consistencia firme.

El fragmento mayor está constituido por piel labial con cantidad regular de glándulas sebáceas y elastosis de la dermis y, en su profundidad, tejido muscular estriado correspondiente al músculo orbicular. En la dermis se observa una formación nodular bien delimitada constituida por una proliferación atípica formada por células de núcleos redondeados u ovoides, con marcada hiper cromasia nuclear y escaso citoplasma dispuestas en nidos o cordones separados por escasa estroma con infiltración linfocitaria. Se observan numerosas figuras de mitosis. La formación nodular descrita sobreeleva y adelgaza la epidermis subyacente. Los bordes de esta formación son bien delimitados pero, a partir de ellos se observan regueros de células atípicas, los cuales infiltran el tejido muscular estriado subyacente y llegan, en zonas, hasta el borde del fragmento (figs. 37-29 y 37-30).

El fragmento menor está constituido por tejido muscular estriado con áreas de infiltración por la proliferación atípica descrita.

Las características morfológicas de la proliferación vuelven necesario confirmar el diagnóstico mediante técnicas de inmunomarcación.

Diagnóstico: carcinoma neuroendocrino (carcinoma de células de Merkel) de la piel con infiltración del músculo orbicular labial.

Los estudios de inmunomarcación realizados y sus resultados fueron pan-keratina (AE1-AE3), keratina 20 y enolasa neuroespecífica positivos y keratina 7, vimentina, antígeno común leucocitario, desmina, antígeno de transcripción tiroideo, TTF-1, TDT, CD99 (mic-2) negativos.

Estas características confirman el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel (figs. 37-31 a 37-34).

Los estudios de TC en cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis excluyeron la presencia de tumor en otros sitios.

Con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino, tumor de células de Merkel, se indicó la resección quirúrgica de la lesión labial.

Los estudios preoperatorios (ECG, laboratorio y radiografía de tórax) determinaron que era conveniente, por el estado clínico general del paciente, realizar la cirugía bajo neuroleptoanalgesia combinada con anestesia local en la zona de la lesión.



A



B

Fig. 37-27-28: Lesión de

Se p  
del lab  
Abbe E  
rior), la  
por la t  
se indi





Fig. 37-27. A y B. Lesión nodular en el labio inferior. Nótese la evasión de éste.

Se planificó la resección del tumor de todo el espesor del labio mediante la técnica de colgajos de rotación de Abbe Eslander (transposición de labio superior al inferior), la que no fue requerida en el momento de la cirugía por la buena elasticidad de los tejidos. Con posterioridad se indicó radioterapia.



Fig. 37-28. Nódulo violáceo en el centro de la lesión.

Se aplicaron fotones sobre el hemilabio inferior, a razón de 170 cGy/día, para alcanzar una dosis total de 5.100cGy. El período total fue de 30 sesiones.

La evolución del paciente a nueve meses de la intervención es buena (fig. 37-35) sin evidencias clínicas de recidiva y con resultado estético y funcional sin particularidades.

#### Discusión

En el área buco-máximo-facial la bibliografía cita, entre otros, casos localizados en el labio inferior, la lengua, el piso de boca, la mejilla y una metástasis en gingiva de un primitivo de mejilla.

Aparece generalmente como un nódulo firme indoloro, violáceo, que raramente se ulcera.

En algunas ocasiones se presentan nódulos satélites alrededor de la lesión primaria.

A menudo hay recurrencias locales (40% de los casos). Presencia de adenopatías regionales en más de un 50% y a distancia entre un 20 y un 40% de los casos informados.

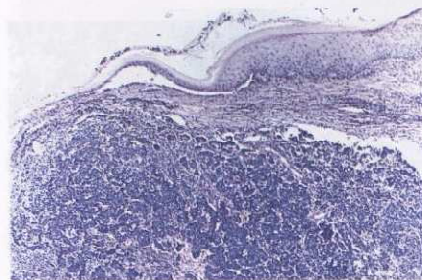


Fig. 37-29. Formación nodular, dérmica, de límites infiltrantes, compuesta por cordones sólidos de células uniformes de tamaños y formas similares e intensa basofilia. La lesión está recubierta por epidermis adelgazada (HE x100).



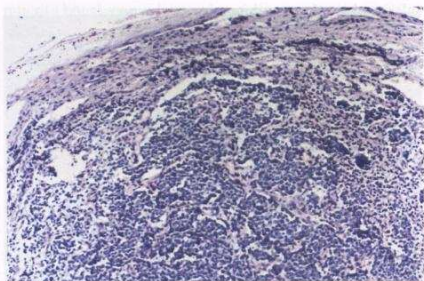


Fig. 37-30. Fotografía mayor aumento que la anterior (HE,  $\times 400$ ).

El hígado, el hueso, el encéfalo, el pulmón y la médula ósea constituyen los blancos elegidos para la colonización metastásica.

La literatura informa sobre casos de regresión espontánea del tumor e incluso de sus metástasis.

Fue descrito con diferentes nombres como carcinoma de células pequeñas de la piel, apudoma cutáneo, carcinoma neuroendocrino.

Cyril Tokier lo describió por primera vez en 1972 como carcinoma trabecular originado en las glándulas sudoríparas ecritinas. En 1978 el mismo autor junto a Tang describe los gránulos neuroendocrinos específicos y su origen en las células de Merkel.

En 1876 Merkel describió un tipo de células en el estrato basal de la epidermis caracterizadas por citoplasma claro y relacionadas muy estrechamente con las fibras nerviosas.

Estas células se observan a menudo en la piel y más raramente en mucosa oral. Están involucradas con la percepción sensorial en la yema de los dedos, la punta de la nariz y rugas palatinas.

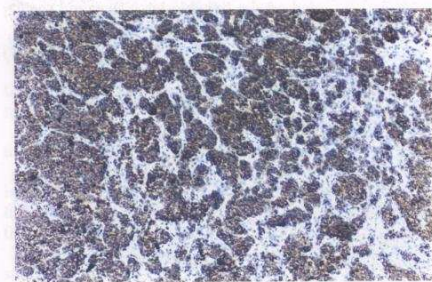


Fig. 37-31. Inmunomarcación positiva intensa para CK20 (citoqueratina de bajo peso molecular) en todos los cordones de células tumorales ( $\times 100$ ).

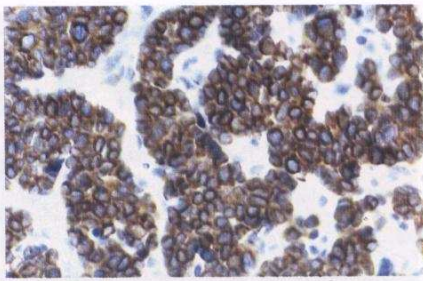


Fig. 37-32. Cordones de células tumorales con núcleos redondos u ovales con inmunomarcación positiva intensa para CK20 (citoqueratina de bajo peso molecular) con predominio de distribución perinuclear ( $\times 400$ ).

Las células de Merkel de la gingiva y el paladar contienen una característica inclusión nuclear, similar a la hallada en las células del SNC y en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

El origen de estas células es aún materia de debate. Al principio se pensaba que procedían de la cresta neural y migraban hacia la epidermis y la mucosa oral después de la diferenciación epitelial. Sin embargo, un reciente estudio propone que las células de Merkel se originan en ciertas células epiteliales de la epidermis fetal y que las halladas en la dermis se han desprendido de la epidermis y migrado hasta la terminación nerviosa.

Histológicamente se han descrito diversos patrones de crecimiento tumoral. En general es de tipo sólido, aunque puede formar nidos, cordones anastomosados o trabéculas de células pequeñas de aspecto indiferenciado. Por esa razón el carcinoma neuroendocrino se confunde con otras neoplasias, fundamentalmente con linfomas, melanoma, carcinomas anaxiales poco diferenciados y metástasis de otras neoplasias neuroendocrinas.

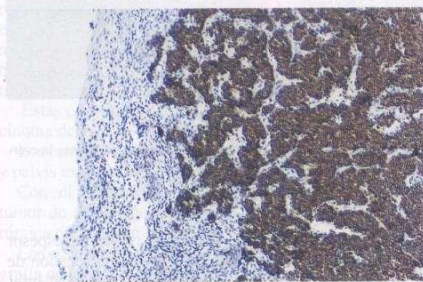


Fig. 37-33. Inmunomarcación positiva intensa para CK20 (citoqueratina de bajo peso molecular) en todos los cordones de células tumorales que infiltran en profundidad ( $\times 100$ ).



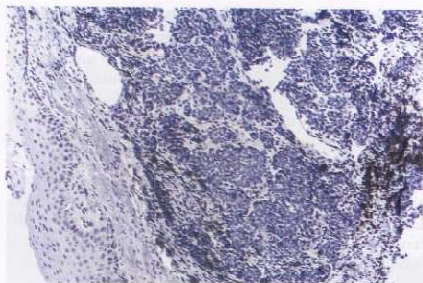


Fig. 37-34. Inmunomarcación positiva intensa para ENE (enolasa neuro-específica) en células de cordones tumorales periféricos que infiltran a partir de los bordes de la lesión nodular (x 100).

Para llegar a un correcto diagnóstico es de gran utilidad la immuno-histoquímica. Ofrece un inmunofenotipo característico representado por un depósito de citoqueratinas paranucleares de bajo peso molecular y positividad variable frente a cromogranina, enolasa neuronal específica y neurofilamentos.

Lo excluye del linfoma la negatividad del antígeno común leucocitario.

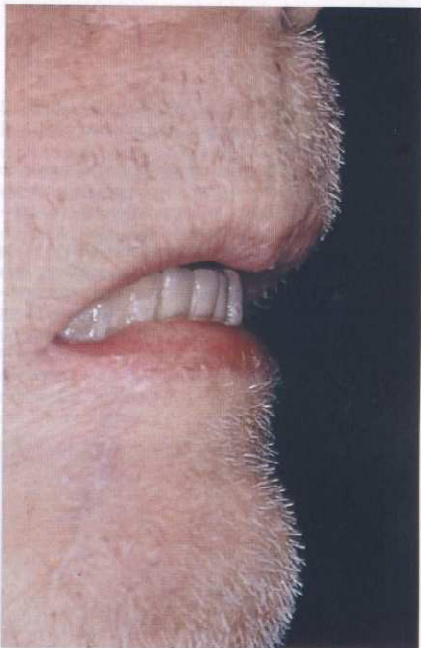
Si bien los cúmulos de citoqueratina paranucleares también pueden verse en algunos carcinomas indiferenciados de células pequeñas, en esos casos no existe positividad frente a neurofilamentos. La negatividad frente a la proteína S-100 permite diferenciarlo del melanoma de células pequeñas.

La keratina 20 se expresa en el epitelio gástrico, el urotelio, el intestino delgado y las células de Merkel. En la piel la tinción con CK 20 se usa para confirmar el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. Usualmente presentan una tinción en forma de gota perinuclear, pero también pueden presentar tinción citoplasmática como en nuestro caso. Cerca del 97% de los carcinomas de células de Merkel se tiñen con la CK 20, en contraste con el 5% de los carcinomas de células pequeñas de pulmón. El anticuerpo TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) es positivo en el 95% de los carcinomas de células pequeñas de pulmón y es uniformemente negativo en los tumores de células de Merkel. Otros tumores de piel como el melanoma, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células basales y las neoplasias anexas no expresan CK 20. Un dato a tener en cuenta es que los carcinomas de células pequeñas de glándula salival pueden ser CK 20 positivos.

El antígeno común leucocitario excluiría un linfoma no Hodgkin, pero como existen algunos linfomas ACL negativos, sobre todo los linfomas linfoblásticos B o T, fue de utilidad la TDT (transferasa desoxinucleotidil), que siempre da positivo en el núcleo de esos linfomas. Además, el CD 99 (mic-2), que es de utilidad para el sarcoma de Ewing, también identifica los linfomas linfoblásticos.



A



B

Fig. 37-35. A y B. Posoperatorio a distancia con resultados estéticos favorables.

La vimentina negativa excluye cualquier sarcoma y melanoma. La desmina negativa excluye rhabdomioma.

Con respecto al diagnóstico diferencial con un carcinoma de células pequeñas de glándulas salivales accesorias ubicadas en la zona que presentó nuestro paciente, la inmunohistoquímica puede ser muy similar, pero las

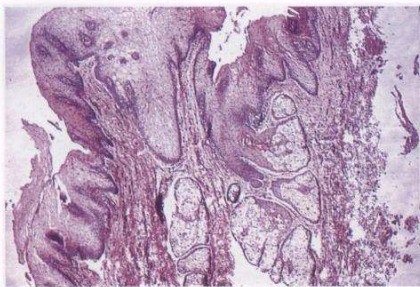


Fig. 37-36. Cortes de mucosa pavimentosa yugal, en los que llama la atención la presencia de glándulas sebáceas en íntima conexión con el epitelio.

características microscópicas y la manera de infiltrar el tumor desde la superficie a la profundidad, ayudan al diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista ultraestructural el tumor de Merkel presenta gránulos neurosecretorios, colecciones yuxtannucleares de filamentos intermedios, uniones celulares complejas y tonofilamentos.

Con respecto al tratamiento del tumor de Merkel la bibliografía informa sobre diferentes experiencias. Para algunos autores la cirugía, junto con radioterapia profiláctica aun en ausencia clínica de adenopatías debería ser el tratamiento de elección. Otros utilizaron la radioterapia, tanto para el primitivo como para el recurrente o la metástasis.



A



B



C

Fig. 37-37. A, B y C. Puntos de Fordyce.

La quimioterapia se ha utilizado también en el tratamiento de las recurrencias y en las metástasis. Las experiencias en este caso han sido diversas ya que algunos autores sostienen que la remisión con quimioterapia es rápida pero también es rápida la recurrencia. Otros manifiestan que con quimioterapia lograron una completa remisión clínica del tumor. Sin embargo, la mayoría sostiene que la quimioterapia no es realmente efectiva.

Diagnosticar en forma temprana este impredecible y agresivo tumor permite elegir el tratamiento apropiado. Las dificultades en el diagnóstico histopatológico del tumor de células de Merkel pueden minimizarse con el uso de la inmunohistoquímica.

## GRÁNULOS DE FORDYCE

Son glándulas sebáceas que asientan en la mucosa bucal. Entidades similares se han informado en la mucosa genital. Si bien estas glándulas normalmente se hallan como un anexo epitelial, y al hallarse en la boca constituirían una ectopia (fig. 37-36) para algunos y un coristoma para otros autores, el hecho de encontrarlas en más del 70% de la población determina que podamos considerarla una variación anatómica normal.

Se presentan como pequeños puntos amarillentos del tamaño de la cabeza de un alfiler que pueden ser pocos o muchos preferentemente en la mucosa del carrillo (fig. 37-37) y/o la semimucosa del labio superior por lo general en el tercio externo.

A veces confluyen para formar placas amarillentas. Son totalmente asintomáticos y no justifican tratamiento.

Es extremadamente rara la formación de quistes y/o tumores a partir de esta entidad.

Fig. 37-37 inferior

LESI  
RENA

Se r  
deriva  
tologi  
tores a

Noz  
refleja  
ral. E

semin  
mente

quecia  
abarca

taba d  
por ra

tratab  
servar

una s  
caract

37-39  
se enc

37-41

Le

renal  
glomer

con u  
(VN):

la 1ª I  
hasta

a 0,92

Deb  
sentirs

no ten  
faltaba

Noz  
lonefr

hemoc  
cuand

Hac  
instau





Fig. 37-38. Fisura que abarca la semimucosa y la mucosa del labio inferior.



Fig. 37-39. Borde de lengua que muestra lesión blanca, desprendible en jirones, con fuerte olor amoniacal.

#### LESIONES ORALES POR INSUFICIENCIA RENAL

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 35 años, derivado a uno de nuestros servicios de atención estomatológica por presentar lesiones blancas en distintos sectores de la mucosa oral.

Nos encontramos con un enfermo ambulatorio, que reflejaba algún grado de cansancio y decaimiento general. En la inspección oral observamos una fisura en semimucosa de labio inferior (fig. 37-38). Intrabucalmente se percibía una mucosa pálida con lesiones blanquecinas en distintos sectores. En la lengua la lesión abarcaba ambos bordes en toda su extensión. Se presentaba de color blanco con superficie rugosa, desprendible por raspado pero con características muy definidas: se trataba de mucosa necrobiótica que se desprendía conservando algo de su integridad, es decir, no se trataba de una pseudomancha cremosa y además presentaba un característico olor amoniacal semejante a la orina (figs. 37-39 y 37-40). En ambos carrillos, en su zona posterior, se encontraron lesiones de características similares (fig. 37-41).

Le preguntamos al paciente si tenía alguna patología renal y nos respondió que le habían diagnosticado una glomerulonefritis. Trufa un análisis de unos días atrás con un hematocrito de 25%, uremia de 280 mg/dL (VN: hasta 0,45 mg/dL). Eritrosedimentación 60 mm la 1ª hora (VN: 1 a 5 mm y 110 mm la 2ª hora (VN: hasta 10 mm). Creatinina 13 mg/dL (VN: 0,75 mg/dL a 0,92 mg/dL).

Debido a que había dejado de visitar al médico por sentirse apabullado por los estudios que debía realizar y no tener respaldo de obra social y problemas laborales si faltaba, lo convencimos de la necesidad de hacerlo.

Nos enteramos luego de que presentaba una glomerulonefritis crónica, en estado terminal y que requería hemodiálisis y en el futuro trasplante renal, siempre y cuando se consiguiera el órgano compatible.

Hace unos años este cuadro era mortal hasta que se instauró la hemodiálisis, que consiste en la depuración de

la sangre de los enfermos por medios físico-químicos, reemplazando de esta manera artificial la función natural renal abolida por la enfermedad.

Debemos destacar que las lesiones pueden confundirse con candidiasis y leucoplasias.

En la candidiasis las lesiones blancas en la forma pseudomembranosa se caracterizan por pseudomanchas cremosas, pastosas, fácilmente desprendibles, que se pueden fijar y tener para su diagnóstico de certeza.

La leucoplasia presenta manchas o placas no desprendibles por raspado, ásperas, caracterizadas por la queratosis propia de este proceso.

Las lesiones que nos ocupan, en cambio, están formadas por sectores de mucosa que al ser agredidas por los compuestos de amonio y urea presentes en la saliva entran en un estado de necrobiosis, muerte lenta, y son desprendibles en jirones. Presentan además el característico olor de los mencionados compuestos. Debemos destacar que las mucosas agredidas son las de revestimiento, es decir, las más suaves; no se observa en el dorso lingual, la encía marginal ni el paladar duro.



Fig. 37-40. En la cara ventral de la lengua se aprecia una mucosa con áreas blanquecinas de incipiente agresión, y los bordes francamente atacados, pseudovegetantes, blandos, desprendibles.



Fig. 37-41. A. Carrillo derecho que muestra las lesiones blancas y desprendibles por la acción del alto contenido de urea en la saliva. B. Carrillo izquierdo que muestra lesiones semejantes a las del derecho.

### PARÁLISIS DEL HIPOGLOSO (XII NERVO CRANEAL)

El caso se refiere a una mujer de 82 años que viene a consultarnos porque tenía programada una operación de lengua para eliminar un tumor que afectaba la hemilengua izquierda.

En la inspección se observa una marcada asimetría lingual, con la mitad izquierda más voluminosa, elevada, consistente a la palpación y con borde bien delimitado. La mitad derecha se observaba deprimida, blanda, con borde irregular y con fasciculaciones. Se nota una desviación de la punta hacia el lado derecho (fig. 37-42). A la palpación no se notaba ninguna lesión tumoral en el cuerpo lingual del lado izquierdo por lo que no entendíamos qué tumor se iba a operar. Por otra parte, la lengua evidenciaba una asimetría vinculable a una parálisis del hipogloso del lado derecho, que era el que se presentaba flácido sin movilidad. Creemos que esta situación hizo creer al cirujano en la existencia de un tumor en el lado sano. Pero de todos modos se le solicitó una tomografía



Fig. 37-42. Lengua con su mitad derecha, flácida, blanda, con bordes irregulares y punta desviada hacia ese lado. Lado izquierdo firme, consistente, sano, con tono muscular conservado.



Son glándulas sebáceas que asientan en la mucosa bucal. Entidades similares se han informado en la mucosa genital. Si bien estas glándulas normalmente se hallan computarizada para aclarar la situación. En ella se establece la inexistencia de tumor en el cuerpo lingual pero se marcó la presencia de una lesión en las proximidades del agujero condíleo que deberá aclararse si se trata de una metástasis por carcinoma (de mama o broncogénico) que ya ha sido excluido. La posibilidad de un colesteatoma, cordoma o meningioma al tiempo de esta publicación no se aclaró.

En los casos unilaterales las molestias suelen ser bien aceptadas por el paciente, pero cuando el compromiso es bilateral se complica con disfagia y disartria.

Los traumatismos o las heridas penetrantes en el cuello, los aneurismas de la arteria carótida, la radioterapia, las metástasis intracraneales de carcinomas, los linfomas y las leucemias, la mononucleosis infecciosa, Guillain-Barré, meningitis, aneurisma de la arteria basilar, meningiomas, glomus yugulares, cordomas y colesteatomas pueden generar parálisis del nervio hipogloso, unilaterales o bilaterales, aisladas o combinadas con otros pares craneales.

En el síndrome condíleo, metástasis, aneurismas, Paget o neurinomas, afectan el agujero condíleo o el canal del hipogloso.

En el síndrome de Collet Sicard las mismas etiologías que en el síndrome anterior pueden afectar los agujeros rasgado posterior y condíleo y generar patologías en los pares craneales IX, X, XI y XII.

En el síndrome de Villaret, tumores parotídeos, metástasis o adenopatías malignas pueden afectar el espacio retroparotídeo posterior y dañar de esta manera los pares craneales IX, X, XI y XII más el simpático cervical.

En el síndrome de Garcin, tumores malignos del cavum, sarcomas, cordomas o metástasis que afectan la base del cráneo pueden afectar del V al XII par.

En el síndrome de Tapia, heridas penetrantes por armas de fuego, blancas y hasta por astas de toro, pueden afectar los pares X y XII en el espacio retrofaringeo.

Con este caso mostramos la importancia de una minuciosa semiología que nos permita entender los signos. La utilización de imágenes para aclarar los cuadros es de singular valor; aquí se iba a operar algo inexistente.





Fig. 37-43. Piercing (Barbell). Hiperplasia mucosa asociada con el perno del piercing.

## PIERCING ORAL

El piercing (del adjetivo inglés que significa penetrante) y los tatuajes son parte del denominado "body art" y es una moda que ha ido ganando terreno entre los jóvenes en los últimos años.

No es una costumbre nueva, ya que ha sido utilizado por distintas civilizaciones en la antigüedad y aún hoy en distintas etnias africanas como elementos decorativos o distintivos.

En la cavidad bucal suelen colocarse en el labio, la lengua, el frenillo (web-piercing), los carrillos y rara vez en la úvula.

El significado del "body art" normalmente responde a demandas estéticas pero en ocasiones supera el simple deseo de mejorar la imagen, siendo otros los motivos como la búsqueda de la propia identidad, la provocación, el riesgo, la osadía, la rebelión, el placer sexual y los trastornos mentales que en ocasiones conducen a perforarse zonas muy sensibles del cuerpo.

Existen tres tipos de piercing para la cavidad bucal.

- Una barra con una esfera en un extremo y un disco en el otro (Labrette).



Fig. 37-44. Hiperplasia de la mucosa lingual.



Fig. 37-45. Piercing labial.

## Cuadro 37-1. Complicaciones del piercing bucal

Dolor
Inflamación
Hemorragias
Fracturas de esmalte
Resorción ósea
Resorción gingival
Periodontitis
Alergias de contacto
Infecciones bacterianas (leves; angina de Ludwig)
Infecciones micóticas (candidiasis)
Infecciones virales (herpes simple; riesgo de HBV, HCV, HIV)
Dificultad en la pronunciación de algunas palabras
Mucocele (quistes de retención mucosa en la cara ventral de la lengua y la mucosa del labio)
Hiperplasias simples en la perforación
Aspiración del piercing
Exceso de salivación
Diseminación bacteriana (endocarditis)
Dificultad en exámenes radiográficos bucales
No hay pruebas hasta hoy de si puede actuar como iniciador o promotor del cáncer bucal, sobre todo asociado con el tabaco y el alcohol

- Una barra con una esfera en cada extremo (Barbell).
- Un anillo de uso común en el labio o el borde de la lengua.

El metal de los piercing estaba constituido al principio por componentes como el cromo y el níquel y el níquel y el cobalto, lo que explicaba las alergias de contacto (figs. 37-43 a 37-45). Los metales recomendados son el oro de 16 y de 18 quilates, el acero inoxidable con un baño dorado y el titanio.

En el cuadro 37-1 se listan las complicaciones derivadas de la colocación de piercing bucal, que justifican desaconsejar su uso.

## Histopatología de casos clínicos de interés

### LESIÓN LINFOEPITELIAL BENIGNA (ENFERMEDAD DE MIKULICZ) DEL PALADAR (Cortesía del doctor Grumberg)

Paciente de sexo femenino de 70 años, que consulta en junio de 1993 por inestabilidad en la prótesis completa superior debido a tumor de paladar.

Consultó previamente a otro colega que practicó una biopsia que fue informada como "nódulo esclero-hialino, sin malignidad".

Al examen el tumor palatino ocupa la mitad izquierda y parte de la derecha, está cubierto por mucosa de color normal en el sector anterior-izquierdo y eritematosa en la zona posterior y es firme-elástico.

Los estudios radiológicos de los senos maxilares y la ortopantomografía no aportan datos relevantes.

Citopunción: se extraen 0,5 cc de sangre y persiste el sangrado, algo mayor que lo habitual, con discreta pulsatilidad.

Interpretación clínica: se plantea un tumor bien irrigado, aunque no propiamente vascular. Se piensa en:

- 1) Tumor salival, por frecuencia primero en un adenoma pleomorfo y luego en un carcinoma adenoideo quístico.
- 2) Otros tumores benignos salivales epiteliales.
- 3) Otros tumores mesodérmicos originados en la zona.

Se realiza una nueva biopsia que es informada como "proceso inflamatorio inespecífico" y no define entidad nosológica.

Se procede a la resección quirúrgica completa de la lesión bajo anestesia general en noviembre de 1993 (fig. 37-46).

Se trata de una lesión linfopitelial benigna o enfermedad de Mikulicz, descrita por primera vez por Mikulicz en 1888 y publicada en 1892. En 1933 Sjögren vinculó esta lesión al síndrome de queratoconjuntivitis seca, xerostomía, poliartritis y VES elevada. En 1952 Godwin propone la denominación actual de lesión linfopitelial benigna.

Es una enfermedad más frecuente en mujeres mayores (61%). La localización más habitual es la parótidea (83%), seguida de glándula submaxilar (11%) y otras localizaciones (6%), entre las cuales está el paladar duro y blando.

Puede asociarse con síndrome de Sjögren. Su etiología se desconoce. Se han planteado diversos mecanismos etiopatogénicos:

- 1) Respuesta anormal a uno o varios antígenos no identificados (¿virales? ¿autoantígenos?).
- 2) Algunos virus han sido incriminados en esta entidad: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, paramixovirus.
- 3) Se ha encontrado relación entre infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y lesión LLB-símil.

La LLB y el síndrome de Sjögren son más prevalentes en ciertos HLA humanos: HLA-D8, -DR3 y -DRw52.

El caso actualmente mostrado plantea el interés del reconocimiento de esta entidad en la lista de diagnósticos clínico-patológicos diferenciales. Particularmente este caso se diagnosticó sólo con la pieza de resección habiendo existido dos biopsias previas vistas por distintos patólogos que plantearon un diagnóstico inflamatorio inespecífico.

#### ADENOMA DE CÉLULAS BASALES, SUBTIPO MEMBRANOSO (Cortesía del doctor Estrugo)

Paciente de 44 años de sexo masculino, raza blanca que consultó por tumor de parótida izquierda de crecimiento lento y progresivo, indoloro o con molestias leves

y esporádicas en la zona, sin cambios fluxivos, sin cólicos salivales ni cambios en la salivación.

Como antecedentes patológicos personales se destaca una distrofia monotónica en tratamiento (enfermedad de Steiner). Niega consumir alcohol y tabaco.

Al examen se comprueba un tumor parotídeo izquierdo topografiado en el polo inferior del lóbulo superficial, de 4x3x3 cm, redondeado, liso, elástico, poco móvil, con planos de cubierta libres.

La punción con aguja fina (abril, 1998) orientó a tumor mixto.

La sialografía parotídea izquierda (abril, 1998) mostró conducto de Stenon y ramas de división de calibre normal, sin signos de lesión. En polo inferior se comprueba zona radiolúcida, con falta de relleno de aspecto quístico.

La tomografía axial computarizada mostró un proceso expansivo redondeado bien delimitado, de 25 mm, con moderado refuerzo levemente heterogéneo luego del contraste, situado en aguja anterior y externo de la parótida izquierda, por afuera de la carótida externa y la vena facial, y seguramente por afuera del VII par.

Diagnóstico tomográfico: compatible con adenoma pleomorfo con atrofia del resto del lóbulo externo. Como hallazgo menos frecuente se destaca refuerzo poscontraste.

En julio de 1998 se realiza una parotidectomía superficial conservadora, pero se comprueba que el tumor está en el lóbulo profundo, adentro de los ramos del VII par (fig. 37-47).

Corresponde a un adenoma de células basales variante "membranoso" de glándula parótida. Es un tumor multilobulado, encapsulado en el 50% de los casos, con el patrón en rompecabezas ("jigsaw puzzle").

La población celular es bifásica, con células periféricas en empalizada, más oscuras y compactas, y células centrales algo mayores, con núcleos más claros.

Alrededor de las trabéculas y de los lóbulos existe una capa hialina eosinófila, gruesa, PAS positiva.

Con microscopía electrónica es posible apreciar la membrana basal reduplicada.

Batsakis (1981) separa la variante "membranosa" porque posee caracteres histopatológicos propios, ha mostrado mayor tasa de recidiva y además muestra predisposición genética a tumores en "turbante" (cilindromas dérmicos).

Algunos autores como Dardick plantean que existen varios tipos celulares en este tumor: entre ellos las células secretorias, las células intermedias, las células mioepiteliales y las células luminales. El papel de las células mioepiteliales es controvertido.

Es una variante poco frecuente, que corresponde a cifras entre 1,8% (AFIP, 1991) y 7,5% (Nagao, 1982).

Existen 4 subtipos histológicos de adenomas de células basales: sólido (más frecuente), trabecular, tubular y membranoso.

La variante membranosa se ve más a menudo en hombres (90%) (Luna, 1987).

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico diferencial se plantea con el adenoma pleomorfo, un ganglio linfático grande o un quiste de inclusión epidérmico.

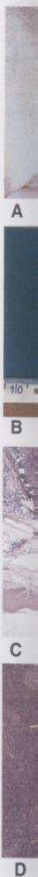


Fig. 37-46. macrc con fc pavim se obs. Lóbul esta la lesión. x40. E B) x4. Positi- suced

CL con c A piteli



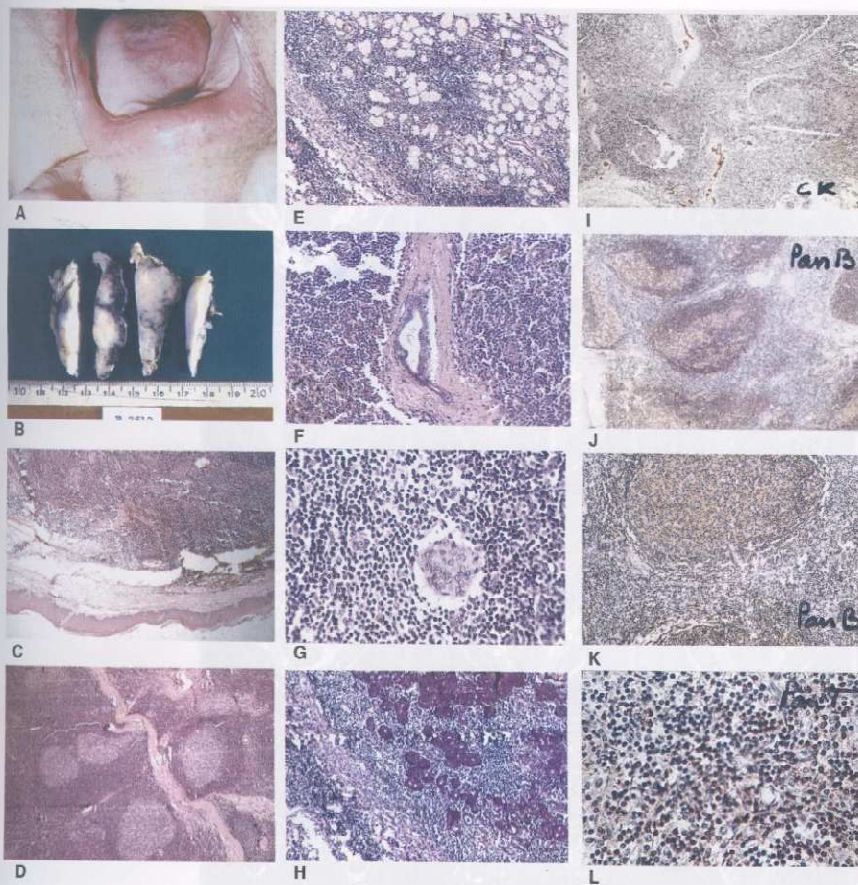


Fig. 37-46. A. Fotografía clínica de la lesión. La zona deprimida situada en el sector medio posterior corresponde al lecho biopsia previo. B. Certe macroscópico del tumor. Debajo de una cubierta blanquecina correspondiente al epitelio palatino se aprecia un tumor blanquecino, firme-elástico, con focos de hemorragia pardo-negruzcos. El tumor contacta ampliamente con el borde quirúrgico profundo. C. HE  $\times 40$ . Debajo de la mucosa pavimentosa se observa una población de células oscuras, que focalmente esbozan estructura nodular. D. HE  $\times 40$ . En la profundidad de la lesión se observan centros germinativos rodeados de manto linfocítico. Tabique conjuntivo fibroso y escasos conductos glandulares residuales. E. HE  $\times 100$ . Lóbulos glandulares mucosos comprometidos por infiltrados de pequeños linfocitos que sugieren una relación citopatógena "linfo-epitelial" en esta lesión. F. HE  $\times 200$ . En los tabiques fibrosos persisten estructuras ductales mayores. G. HE  $\times 400$ . Islote epimioepitelial característico de la lesión linfocitocitaria benigna. H. PAS  $\times 100$ . Resalta la positividad de las glándulas inmersas en la estroma linfocítico. I. Citokeratina (AE1+AE3)  $\times 40$ . En medio de la lesión linfocitaria se pueden apreciar las estructuras ductales glandulares residuales rodeadas de tejido fibroso. J. CD 20 (Pan B)  $\times 40$ . Positividad en nodulos centrogeminales de la lesión y en menor proporción en los linfocitos perinodulares. K. CD 20 (Pan B)  $\times 100$ . Positividad de membrana en células centrogeminales. L. CD 45 RO (Pan T)  $\times 400$ . Población de linfocitos T en las áreas interfoliculares, como sucede en el ganglio normal.

Clinicamente la variante membranosa puede cursar con dolor.

A veces se asocia con cilindromas dérmicos y tricopielomas (Headington y Batsakis, 1977). Sugieren un

único gen pleiotrópico que actuaría ontogénicamente sobre líneas celulares similares.

Desde el punto de vista histológico plantea el diagnóstico diferencial con el ameloblastoma (por la empalizada



A

periférica) en algunos casos localizados en el paladar. Cuando está cerca de la piel puede confundirse con un carcinoma basocelular de la piel.

Con otros tumores salivales, esencialmente el adenoma pleomorfo del que se diferencia por la ausencia de la estroma mixocondroide, y con el carcinoma adenoideo quístico, diagnóstico histológico difícil, que debe realizarse prestando atención al carácter invasor o no y a la invasión perineural constante por el carcinoma adenoideo quístico.

Desde el punto de vista pronóstico se ha descrito un índice de recidiva que varía entre el 25 y el 37% (sobre

todo en la variante membranosa). Se plantea si corresponde a una recurrencia o si es un tumor multifocal. La malignización es inusual.

#### **CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULAS GRANDES, DE TIPO LINFOEPITELIAL** (Cortesía del doctor Estrugo)

Paciente de 64 años, de sexo femenino, que comienza hace un año con otalgia y meses después tumor parotídeo derecho, polar inferior, de crecimiento progresivo, rápido al inicio.

Fig. 37-47. A. Tomografía axial computarizada con cortes horizontales a diferentes alturas, con formación ovoide en sector externo de la parótida izquierda.

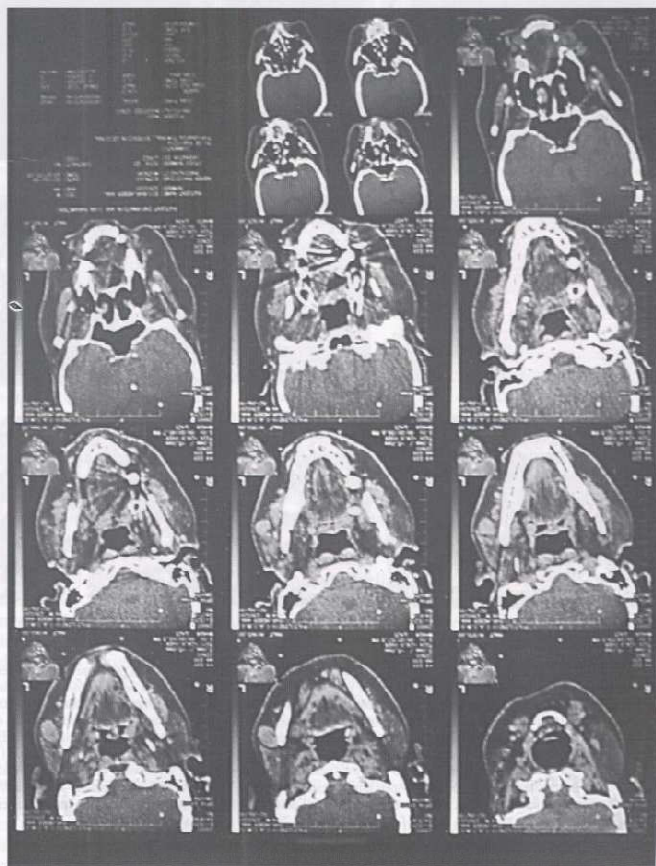
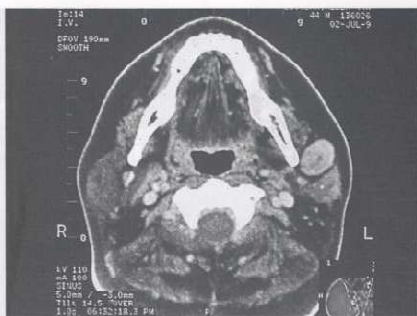
(Continúa)

Fig. 37- coronal



Fig. 37-47. (Cont.) B. Aproximación de uno de los cortes. C. Vista coronal de la misma lesión.

(Continúa)



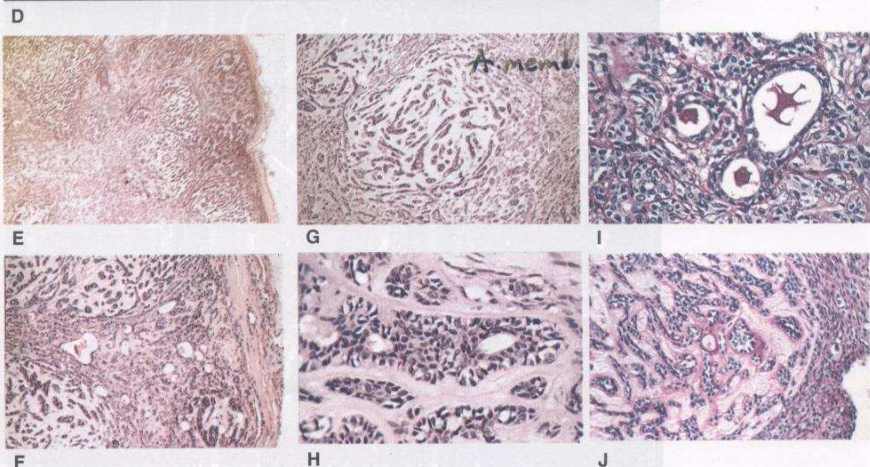
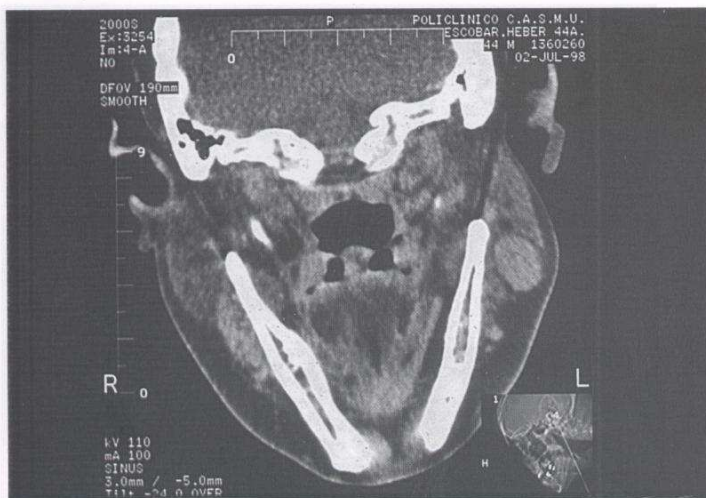


Fig. 37-47. (Cont.) D. Aproximación de uno de los cortes. El examen macroscópico de la pieza quirúrgica muestra una glándula de 20 g, 60x40x18 mm, con tumor polar, redondeado de 33x24x15 mm, blanquecino, homogéneo, bien delimitado. Resto de la glándula amarillenta. E, HE x40. Tumor epitelial de patrón organoide, que describe unidades apuestas entre sí que remedan la estructura de un rompecabezas ("jigsaw puzzle"). La estroma varía entre laxa y densa en diferentes áreas del tumor. F, HE x100. Una aproximación de las apuestas entre sí. Entre ellas se puede apreciar un tumor que describe microlucos glandulares con epitelio de baja altura. El tumor está encapsulado. G, HE x100. Una de las unidades caracterizada por trabéculas epiteliales de 2-3 hileras celulares, separadas entre sí por abundante estroma hialinizado ("membranoso"). H, HE x400. Las trabéculas alojan estructuras tubulares en su interior (patrón trabéculo-tubular). Obsérvese la hialinización alrededor de tipo membrana basal. I, PAS x400: Ductos tumorales con secreciones luminales PAS positivo. También se puede apreciar material PAS positivo que rodea los ácinos o trabéculas tumorales. J, PAS x200. PAS positivo de material de tipo membrana basal, alrededor de trabéculas epiteliales.

(Continúa)

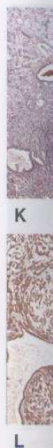


Fig. 37-47. (Cont.) K. Glándula de la que se originó el tumor. L. Glándula de la que se originó el tumor.

Al e  
exister  
de la p  
la glá  
observ  
No hay  
Para  
La a  
30 mm  
nea, si  
Entr  
lobula  
de 17  
El d  
nomeg  
La t  
mostró  
con al  
plano  
Obstru  
en logi  
Rad  
Se c  
prueba  
firmen  
deo), a  
VII pa  
extiende  
Se  
tumor



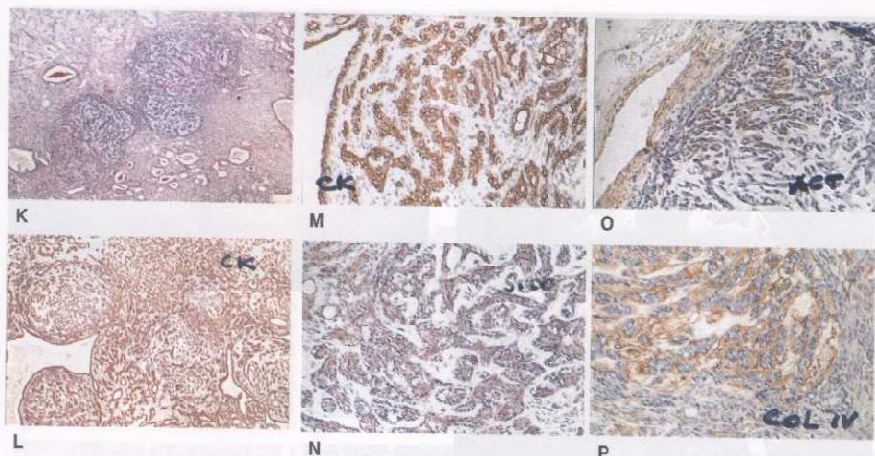


Fig. 37-47. (Cont.) K. ABPAS  $\times 40$ . La estroma intertrabecular muestra también discreta alcianofilia, lo que apunta a la presencia intersticial de glucosaminoglicanos ácidos. L. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 40$ . Las trabéculas tumorales muestran positividad citoplasmática franca en casi todas las células, como corresponde a un tumor epitelial. M. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 200$ . Una vista más próxima que evidencia la positividad citoplasmática mencionada. N. Proteína S-100  $\times 200$ . Algunas células también se tiñen con este anticuerpo, esencialmente marcando la población mioepitelial que constituye a este tumor. O. Actina músculo liso-específica  $\times 100$ . Algunas células tumorales también expresan este marcador en su citoplasma, esencialmente las de estirpe mioepitelial. P. Colágeno IV  $\times 200$ . Abundante deposición de colágeno de tipo IV en material de tipo membrana basal alrededor de las trabéculas tumorales.

Al examen del cuello a la derecha se comprueba la existencia de un tumor de  $4 \times 4 \times 4$  cm, en el polo inferior de la parótida, elástico, que deja libre el trago. El resto de la glándula muestra consistencia aumentada. No se observan alteraciones en la apertura bucal ni palpebral. No hay trastornos faciales.

Paraclínica: sólo VES 24 mm en 1ª hora.

La ecografía de la parótida derecha muestra área de 30 mm de diámetro, con baja ecogenicidad, no homogénea, sin dilatación del conducto de Stenon ni litiasis.

Entre ambos lóbulos se identifica una estructura polilobulada constituida por dos estructuras, una de 25 y otra de 17 mm, con fuerte refuerzo posterior.

El diagnóstico ecográfico fue de tumor mixto y adenomegalia subángulo maxilar.

La tomografía axial computarizada (agosto de 1998) mostró tumor sólido parotídeo derecho, de  $30 \times 30$  mm, con alteraciones en el tejido adiposo periglandular, sin plano de separación con el esterno-cleido-mastoideo. Obstrucción de la vena retromandibular. Adenomegalias en logia parotídea derecha.

Radiografía de tórax: sin lesiones.

Se opera a la paciente en noviembre de 1998 y se comprueba la existencia de un proceso tumoral extenso, duro, firmemente adherido al ECM (esternocleido-mastoideo), adherido al mastoideo. Las ramas de división del VII par están englobadas en la masa tumoral. El tumor se extiende al lóbulo profundo.

Se deja tejido glandular duro, macroscópicamente tumoral, en aras de conservar la funcionalidad facial,

esperar el resultado de la anatomía patológica y obrar en consecuencia.

En el posoperatorio inmediato se comprueba parálisis facial posoperatoria de ambos territorios facial y temporal, que mejora algo con fisioterapia (véase fig. 37-48).

La paciente sufre nueva recaída locorregional unos meses después y en ese momento se comprueba además que hay metástasis pulmonares. Fallece en julio de 2003, después de 58 meses de supervivencia posoperatoria inicial con 3 recurrencias sucesivas.

Se trata de un carcinoma indiferenciado de células grandes, variante "linfoepitelial" (también llamado "carcinoma linfoepitelial").

Es un tumor salival poco frecuente. En los Estados Unidos corresponde al 0,25 - 0,43% de los cánceres salivales. Sin embargo, en los esquimales configura el 90% de los tumores salivales que asientan en parótida. La localización submaxilar se ve en 33 a 50% de los pacientes orientales. En Occidente es definitivamente un tumor excepcional.

Los esquimales corren un riesgo 15 veces mayor de carcinoma linfoepitelial que los pacientes de raza blanca. Es por ello que este tumor ha sido llamado "esquimoma".

Afecta dos veces más a mujeres que a hombres. En los esquimales son más frecuentes en mujeres y en los asiáticos en los hombres. La edad promedio de incidencia en mujeres es de 36 años y en hombres de 44 años.



A



B



C

Fig. 37-48. A. Tomografía axial computarizada (TAC) que muestra tumor en logia parotídea derecha, con textura de tejidos blandos de la zona. B. TAC que incluye reborde mandibular derecho, atrás del cual crece el tumor. C. Fotografía macroscópica de un corte de glándula parotídea con el tumor blanquecino, firme, bilobulado, de borde de crecimiento expansivo, que infiltra el tejido glandular (áreas más parduzcas en la fotografía).

(Continúa)

Determina induración de la región parotídea, asociado en el 50% de casos con dolor o molestias y parálisis facial en menos del 20%.

Puede haber antecedente previo de lesión linfoepitelial benigna (LLB) en pacientes de raza blanca. En cambio en los esquimales no tiene relación con el síndrome de Sjögren.

En una serie de 8 pacientes chinos Saw (1986) comprobó anticuerpos antiEBV en 6.

Histopatológicamente se aprecian islotes epiteliales anastomosados, de aspecto "sincicial", rodeados por estroma fibrosa con infiltrados linfoplasmocitarios. Morfológicamente son tumores similares al carcinoma nasofaríngeo. Puede mostrar (como en este caso) focos de metaplasia escamoide. Las células tumorales son grandes, con núcleos fusiformes o vesiculares, con nucleolos prominentes.

Los signos histopatológicos desfavorables para el pronóstico son elevado índice mitótico, anaplasia marcada, necrosis tumoral y áreas similares a linfoma.

Sus aspectos histológicos favorables son las células tumorales fusiformes y el crecimiento de tipo LLB (Weidner, 1986).

Desde el punto de vista histológico puede plantearse el diagnóstico diferencial con:

- Carcinoma mucoepidermoide de alto grado.
- Carcinoma indiferenciado de células grandes de origen salival no asociado con estroma linfoide.

- Carcinoma nasofaríngeo con extensión parotídea o metástasis ganglionar en la región parotídea.
- Tumor de Warthin con transformación maligna.

Los estudios de inmunohistoquímica muestran como en este caso citoqueratina positiva, proteína S-100 negativa y actina músculo liso-específica negativa.

## TUMOR DE PINDBORG PERIFÉRICO

Mujer de 39 años, procedente de Montevideo, que en noviembre de 1992 consultó en la Clínica Quirúrgica de la Facultad de Odontología de Montevideo por una lesión extraósea gingival antero-superior derecha, entre lateral y canino, de 1 cm de diámetro y 6 meses de evolución.

La lesión era firme, indolora, elevada, bien delimitada, cubierta por mucosa normal.

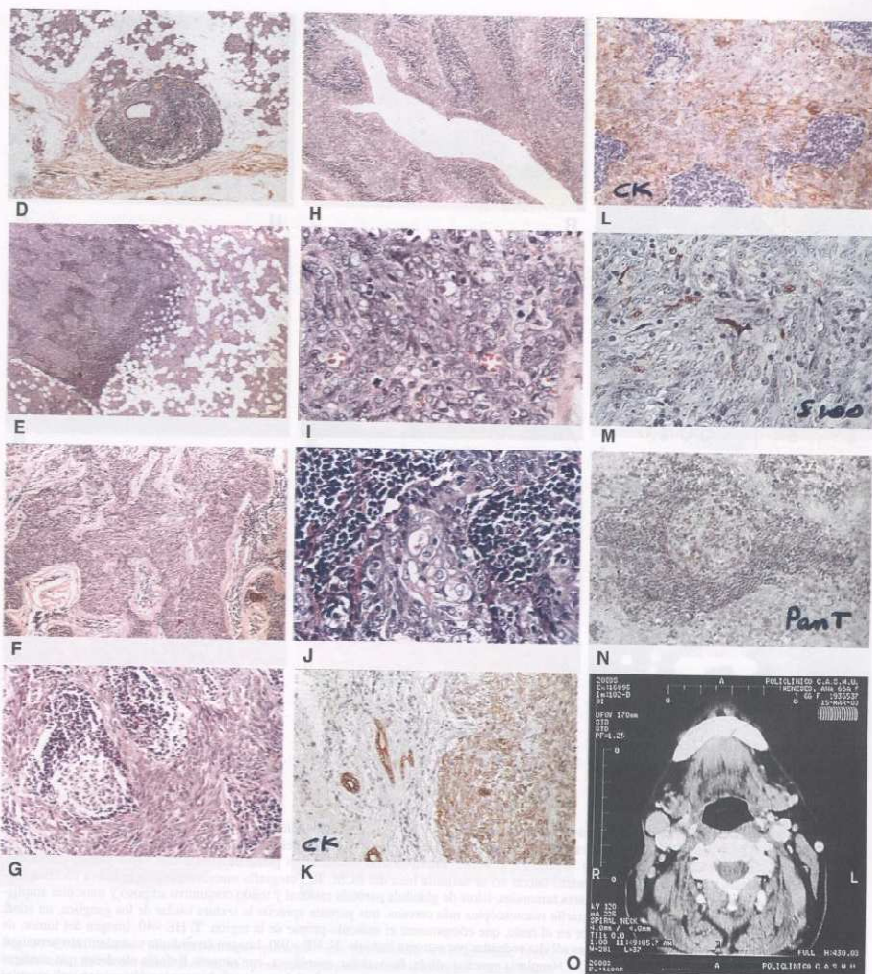
Radiológicamente el tejido óseo subyacente muestra ligera disminución del trabeculado óseo de la cresta interdental.

Con diagnóstico de lesión fibrosa benigna fue enucleada quirúrgicamente sin dificultad y se halló una ligera depresión del hueso cortical subyacente (fig. 37-49).

Corresponde a un tumor de Pindborg periférico, muy poco frecuente. Normalmente se diagnostica clínicamente como fibroma, fibroma periférico con calcificación, granuloma periférico de células gigantes y épusis.

Fig. 2  
con il  
radas  
cia qu  
sólida  
denci  
nativc  
Recua  
con 2  
citopl  
lares  
algun  
teristi  
este n  
la rad





**Fig. 37-48. (Cont.)** D. HE  $\times 40$ . Un sector de la glándula parótida adyacente al tumor, con importante invasión adiposa de la estroma intralobulillar, con llamativos infiltrados linfocitos periductales, que esbozan un centro germinativo. Esta imagen y otras vistas en otras regiones no tumorales exploradas plantean la existencia de una lesión linioepitelial benigna subyacente en esta paciente. E. HE  $\times 40$ . Interfase glándula tumor. A la derecha se aprecia que el tumor está constituido por bandas y trabéculas epiteliales, rodeadas por abundante estroma linfoide (más oscura). F. HE  $\times 100$ . Trabéculas sólidas de tumor, constituido por elementos fusocelulares, sin diferenciación organoide reconocible. G. HE  $\times 200$ . Una vista más próxima pone en evidencia una estrecha vinculación entre la neoplasia esencialmente fusocelular dispuesta en trabéculas sólidas y la estroma linfoide con centros germinativos asociados. H. HE  $\times 100$ . Una cavidad revestida por epitelio estratificado, con abundante estroma linfoide que rodea trabéculas tumorales. Recuerda lejanamente la estructura del cistadenoma papilar linfomatoso (tumor de Warthin) en este campo. I. HE  $\times 400$ . Población epitelial atípica, con 2 mitosis, poco diferenciada. J. PAS  $\times 400$ . Un islote epitelial que esboza diferenciación queratósica. K. Citokeratina (AE1+AE3)  $\times 40$ . Positividad citoplasmática franca en células tumorales, así como en conductos residuales de la vecindad. L. Citokeratina (AE1+AE3)  $\times 200$ . Las áreas fusocelulares del tumor también tienen citoplasma citokeratina-positivo. M. Proteína S-100,  $\times 400$ . Negativa en células tumorales. Sin embargo identificamos algunas aisladas células positivas, interdigitadas en la neoplasia y en la estroma peritumoral, correspondientes a células de Langerhans, con su característico citoplasma elongado, ocasionalmente arborescente. N. Pan T (CD 45 RO)  $\times 200$ . Muchos pequeños linfocitos peritumorales son positivos con este marcador, lo que indica que corresponden a linfocitos T. O. TAC de marzo de 2000. Recaída tumoral 19 meses después de la cirugía inicial y de la radioterapia posoperatoria. Se identifican estructuras nodulares que parecen ganglios tumorales a la derecha.

(Continúa)

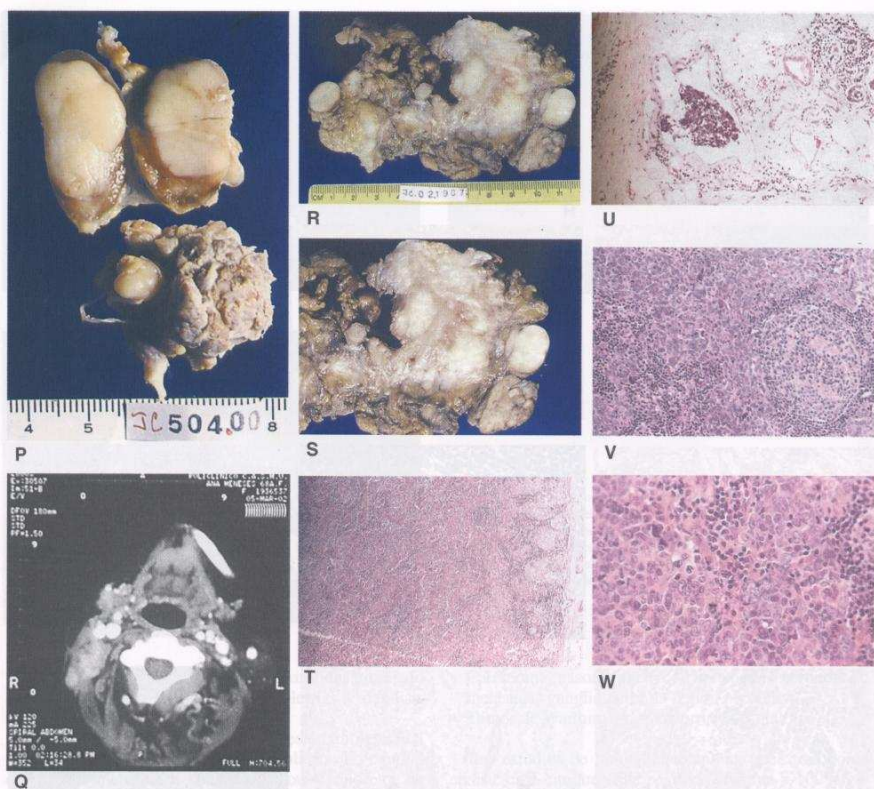


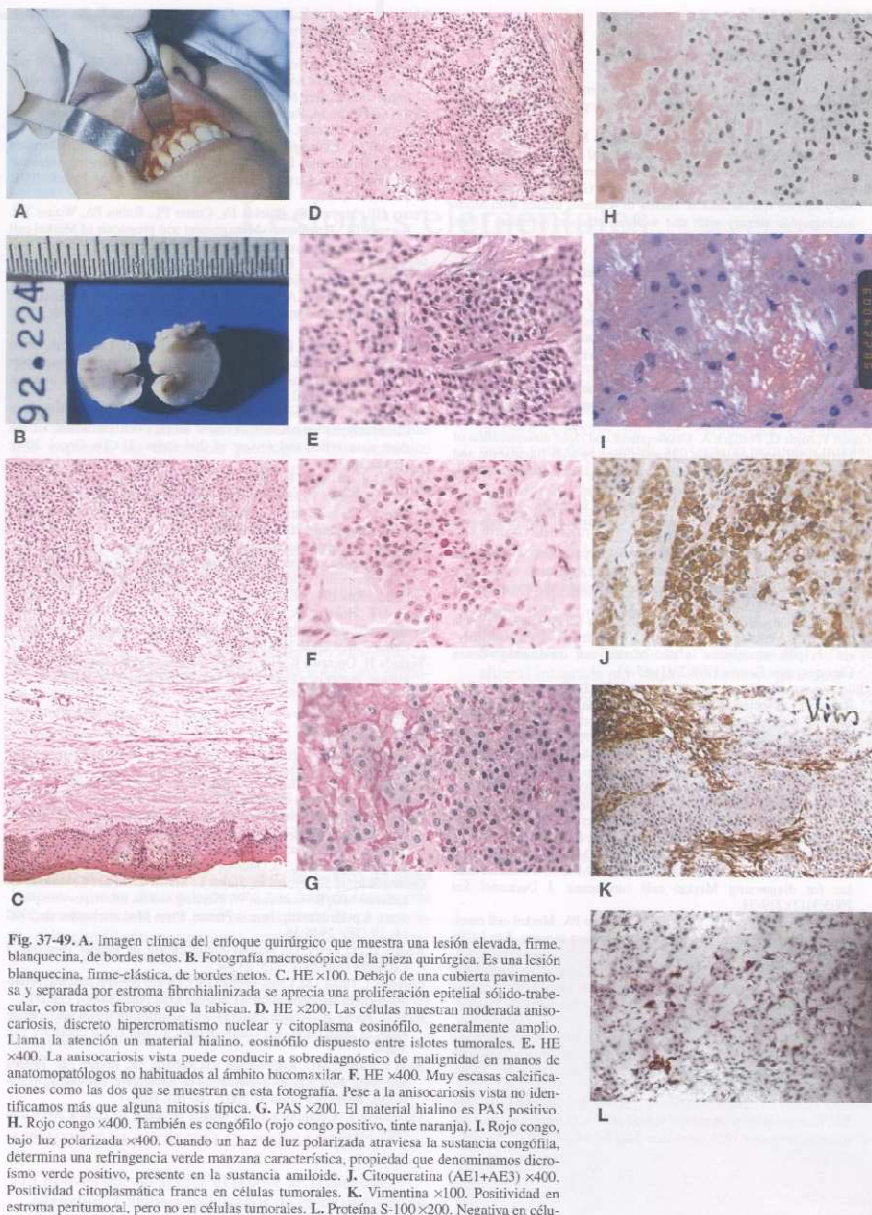
Fig. 37-48. (Cont.) P. Fotografía macroscópica de estos nódulos (00-1124 [504/00]), que histológicamente mostraron similares caracteres a los ya vistos. Q. TAC de marzo de 2002. Nueva recidiva a los 24 meses de la anterior y a los 44 meses del primer estudio tomográfico. Muestra un tumor sólido, no homogéneo, polilobulado, adherido a la piel. En el sector ántero-interno mantiene un plano de clivaje con vasos yígulo-carotídeos. Distalmente se extiende hasta C4. En sector póstero-lateral no se delimita bien del ECM. R. Fotografía macroscópica de la nueva recidiva (02-1907), en la que se ven varios nódulos ganglionares tumorales, islote de glándula parótida residual y tejido conjuntivo adiposo y muscular ampliamente comprometido por la neoplasia. S. Fotografía macroscópica más cercana, que permite apreciar la textura tisular de los ganglios, un islote glandular normal arriba y a la izquierda y tumor en el resto, que compromete el músculo propio de la región. T. HE  $\times 40$ . Imagen del tumor, de morfología similar a la vista antes, con trabéculas sólidas rodeadas por estroma linfóide. U. HE  $\times 100$ . Imagen de embolia vascular linfo-hemática, alejada de la masa tumoral principal. V. HE  $\times 200$ . Neoplasia epitelial sólida, fusocelular, anaplásica, con estroma linfóide alrededor que configura centros germinativos. W. HE  $\times 400$ . Alguna mitosis y signos de aneuploidía como resultado del proceso de "cancerización progresiva" vinculada a la activación de nuevos oncogenes.

A diferencia de los tumores de Pindborg centrales, las formas periféricas a menudo carecen de calcificaciones o éstas son muy escasas, como sucedió en nuestro caso.

En manos de un anatomopatólogo general esta lesión puede interpretarse como una neoplasia metastásica. Es importante reconocer la asociación de la población tumoral con la sustancia amorfa de tipo amiloide para pensar en esta entidad.

La presencia de células de Langerhans interdigitadas entre las células tumorales se ha descrito previamente en tumores centrales (Takata y col., 1993, y Asano y col., 1990), pero no hemos encontrado publicaciones sobre su presencia en lesiones periféricas como la presente. Se ha planteado el significado pronóstico de estas células en la regresión tumoral de las lesiones centrales.





**Fig. 37-49.** A. Imagen clínica del enfoque quirúrgico que muestra una lesión elevada, firme, blanquecina, de bordes netos. B. Fotografía macroscópica de la pieza quirúrgica. Es una lesión blanquecina, firme-elástica, de bordes netos. C. HE  $\times 100$ . Debajo de una cubierta pavimentosa y separada por estroma fibrilializada se aprecia una proliferación epitelial sólido-trabecular, con tractos fibrosos que la tabicua. D. HE  $\times 200$ . Las células muestran moderada anisocariosis, discreto hiperchromatismo nuclear y citoplasma eosinófilo, generalmente amplio. Llama la atención un material hialino, eosinófilo dispuesto entre islotes tumorales. E. HE  $\times 400$ . La anisocariosis vista puede conducir a sobrediagnóstico de malignidad en manos de anatomopatólogos no habituados al ámbito bucomaxilar. F. HE  $\times 400$ . Muy escasas calcificaciones como las dos que se muestran en esta fotografía. Pese a la anisocariosis vista no identificamos más que alguna mitosis típica. G. PAS  $\times 200$ . El material hialino es PAS positivo. H. Rojo congo  $\times 400$ . También es congófilo (rojo congo positivo, tinte naranja). I. Rojo congo, bajo luz polarizada  $\times 400$ . Cuando un haz de luz polarizada atraviesa la sustancia congófila, determina una refringencia verde manzana característica, propiedad que denominamos dicromismo verde positivo, presente en la sustancia amiloide. J. Citoqueratina (AE1+AE3)  $\times 400$ . Positividad citoplasmática franca en células tumorales. K. Vimentina  $\times 100$ . Positividad en estroma peritumoral, pero no en células tumorales. L. Proteína S-100  $\times 200$ . Negativa en células tumorales. Existen algunas células alargadas, de citoplasma arborescente, que son positivas, indicando que se tratan de células de Langerhans.

## BIBLIOGRAFÍA

## Carcinoma de células de Merkel

- Baker P, Alguacil-García A. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma in the floor of the mouth: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(9):1143-7.
- Benessahraoui M, Dalstein V, Lorchel F, Algros MP, Puzanet E, Louvat P, Hassam B, Humbert PH, Aubin. Merkel cell carcinoma: descriptive study of 24 cases (1993-2001). *Rev Med Intern* 2003;24(9):560-8.
- Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):885-92.
- Calza L, Beltrami C, Manfredi R, Colanelli V, Freato E, Chiodo F. Merkel cell carcinoma in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002;146(5):895-8.
- Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997;21(2):226-34.
- Cecotti E, Arra A, Meiss R, Velázquez J. Carcinoma de células de Merkel de labio. Presentación de un caso con estudio inmunohistoquímico. *RADA* 2006;54(1):31-34.
- Cohen Y, Amir G, Pollack A. Development and rapid dissemination of Merkel-cell carcinomatosis following therapy with fluridabine and rituximab for relapsing follicular lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;68(2):117-9.
- Connelly TJ, Cribier B, Brown TJ, Yanguas I. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a review of the 10 reported cases. *Dermatol Surg* 2001;26(9):853-6.
- Deichmann M, Kurzen H, Egner U, Altevogt P, Hartsuh W. Adhesion molecules CD171 (L1CAM) and CD24 are expressed by primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinomas). *J Cutan Pathol* 2003;30(6):363-8.
- Geurts ML, Naeyaert JM, Blennow E, Bar-Am I, Das Gupta TK, van der Drift P, Versteeg R, Leonard JH, Speleman F. Molecular analysis of 1p36 breakpoints in two Merkel cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23(1):67-71.
- Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess M, Silva EG, Roberts D, Goepfert H. merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):149-54.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Masullo V, Humberston C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathological, and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88(8):1842-51.
- Jensen K, Kohler S, Rouse RV. Cytokeratin staining in Merkel carcinoma: an immunohistochemical study of cytokeratins 5/6,7,17, and 20. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8(4):310-5.
- Kurokawa M, Nabeshima K, Akiyama Y, Maeda S, Nishida T, Nakayama F, Amano M, Ogata K, Setoyama M. CD56: a useful marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 2003;31(3):219-24.
- Lawenda BD, Thiringer JK, Foss RD, Johnstone PA. Merkel cell carcinoma arising in the head and neck: optimizing therapy. *Am J Clin Oncol* 2001;24(1):2435-42.
- Leech SN, Kolar AJ, Barrett PD, Sinclair SA, Leonard N. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *J Clin Pathol* 2001;54(9):727-9.
- Longo F, Califano L, Mangone GM, Errico ME. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the oral mucosa: report of a case with immunohistochemical study and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1999;28(2):88-91.
- Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):204-203.
- Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1587-90.
- Nicholson SA, McDermott MB, Swanson PE, Wick MR. CD99 and cytokeratin-20 in small-cell and basaloid tumors of the skin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8(1):37-41.
- Orsini G, Fiorini M, Rubini C, Piatelli A. Merkel cell carcinoma of the lip: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(9):1044-7.
- Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, Azumi N, Miettinen M. Differentiating lymphoblastic lymphoma and Ewing sarcoma: lymphocyte markers and gene rearrangement. *Mod Pathol* 2001;14(11):1175-82.
- Peters GB, Meyer DR, Shields JA, Custer PL, Rubin PA, Wojno TH, Bersani TA, Tanenbaum. Management and prognosis of Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Ophthalmology* 2001;108(9):1575-9.
- Poulsen M, Rischin D. Merkel cell carcinoma-current therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(12):2187-92.
- Schmidt-Westhausen A, Reichart PA. Gross gingival metastasis of Merkel cell carcinoma: a case report. *J Oral Pathol Med* 1996;25(1):44-7.
- Snow SN, Larson PO, Hardy S, Bentz M, Madjar D, Landeck A, Oriba H, Olansky D. Merkel cell carcinoma of the skin and mucosa: report of 12 cutaneous cases with 2 cases arising from the nasal mucosa. *Dermatol Surg* 2001;27(2):165-75.
- Tai PT, Yu E, Winkless E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, Gilchrist J. Chemotherapy in neuroendocrine / Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2493-9.
- Takabayashi M, Sakai R, Sakamoto H, Iemoto Y, Kanamori H, Inamayi Y, Ishigatsubo Y. Merkel cell carcinoma developing after antihymocytic globulin and cyclosporine therapy for aplastic anemia. *Anticancer Drugs* 2003;14(3):251-3.
- Van Gele M, Speleman F, Vandesompele J, Van Roy N, Leonard JH. Characteristic pattern of chromosomal gains and losses in Merkel cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1998;58(7):1503-8.
- Yang DT, Holden JA, Fiorelli SR. CD117, CK20, TTF-1, and DNA topoisomerase II-alpha antigen expression in small cell tumors. *J Cutan Pathol* 2004;31(3):254-61.
- Yoshida H, Onizawa K, Hirohata H. Neuroendocrine carcinoma of the tongue: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(7):823-7.

## Piercing oral

- Campbell A, Moore A, Williams E, Stephens J, Tatakis DN. Tongue piercing: Impact of time and barbell stem length on lingual gingival recession and tooth chipping. *J Periodontol* 2002;73:289-97.
- Chambrone L, Chambrone LA. Gingival recessions caused by lip piercing: case report. *J Can Dent Assoc* 2003;69(8):505-8.
- De Urbola Alis I, Vifalás Iglesias H. Algunas consideraciones acerca de los piercings orales. *Av Odontostomatol* 2005;21-5:259-69.
- Guiaud-Schmid JB, Picard H, Slama L, Maslo C, Amiel C, Piauoux G, Lebrette MG, Rozenbaum W. Piercing and its infectious complications. A public health issue in France. *Press Med* noviembre de 2000;18:29(35):1948-56.
- Keogh II, O'Leary G. Serious complication of tongue piercing. *J Laryngol Otol* 2001;115:233-4.
- Peticolas T, Tilliss TSI, Cross-Poline GN. Oral and perioral piercing: A unique form of self expression. *J Contemp Dent Pract* 2000;1(3):1-10.
- Ram D, Peretz B. Tongue Piercing and insertion of metal studs: three cases of dental and oral consequences. *J Dent Child* 2000;67(5):326-9.
- Sean T, Carroll MD, Riffenburgh RH, Roberts TA, Myhre EB. Tattoos and body piercings as a indicators of adolescent risk-taking behaviours. *Pediatrics* junio de 2002;109(6):1021-7.
- Theodossy T. A complication of tongue piercing. *Br Dent J* 2003;194(10):551-2.

INTI

Ca  
son c  
que a  
tiene  
con e  
estom  
Cu  
carac  
permi  
inicia  
ferme  
Esa  
la mu  
Estas  
sa pro  
elemen  
contra  
son ca  
las d  
(erosi  
Al ro  
tenide  
menta  
Es  
lesion  
lo que  
te, o l  
sobre  
manej  
No  
bulto  
que to  
labio"  
¿Cu

LESI

1) Les  
Me  
difi  
(fig



# Lesiones elementales

Jorge Chuchurru

## INTRODUCCIÓN

Cada especialidad emplea un glosario de términos que son característicos para describir los signos y síntomas que expresan las diferentes patologías. Este apéndice tiene por objeto familiarizar al estudiante y al profesional con el idioma que universalmente se emplea en la clínica estomatológica para describir las lesiones.

Cuando por alguna razón se altera el equilibrio que caracteriza a un estado de salud plena, el organismo nos permite detectar señales, a través de las cuales podemos iniciar la búsqueda de la causa que originó la enfermedad.

Esas señales o *signos objetivos*, que se manifiestan en la mucosa bucal, son las llamadas *lesiones elementales*. Estas alteraciones pueden desarrollarse sobre una mucosa previamente sana, entonces las llamaremos lesiones elementales *primarias* o *primarias* (vesícula). Si, por el contrario, estas lesiones derivan de las primarias, es decir son consecuencia de la evolución de una lesión primaria, las denominaremos *lesiones elementales secundarias* (erosión). La vesícula es el ejemplo de la lesión primaria. Al romperse por el traumatismo bucal y evacuar su contenido, queda la erosión, que es el ejemplo de lesión elemental secundaria.

Es tan importante el reconocimiento clínico de estas lesiones, que su desconocimiento nos impide interpretar lo que nos informa otro profesional acerca de su paciente, o lo que nosotros queremos transmitir a otro colega, sobre un determinado caso. Es el idioma cotidiano que maneja la clínica estomatológica.

No es lo mismo afirmar que nuestro paciente tenía "un bulto en el labio con un orificio en el centro" que decir que tenía "una lesión exofítica ulcerovegetante en el labio".

¿Cuáles son las lesiones elementales?

## LESIONES ELEMENTALES PRIMARIAS

1) Lesiones que no alteran el relieve de la mucosa.

**Manchas.** Cambios localizados de color que no modifican la consistencia, relieve o espesor de la mucosa (fig. 1).

2) Lesiones que modifican el relieve de la mucosa

a) De contenido sólido:

**Pápula.** Lesión que se eleva sobre la superficie de la mucosa. Circunscrita, que evoluciona espontáneamente y no deja cicatriz. De tamaño pequeño, pueden ser epiteliales (p. ej., plano en piel) (figs. 2 y 3).

**Maculopápula.** Lesión papulosa con cambio de color en el tejido que lo rodea.

**Placa.** Lesión elevada, circunscrita, de diámetro mayor que el de las pápulas, límites netos y superficie lisa o verrugosa.

Varias pápulas que confluyen pueden simular una placa, pero es necesario identificar con aumento cada elemento (fig. 4).

**Vegetación.** Lesión elevada sólida exofítica (hacia afuera) integrada por varios elementos con aspecto de coliflor. Su superficie es húmeda y la consistencia es blanda (fig. 5).

Si la consistencia es firme y la superficie es seca y queratinizada, se denomina *verrugosidad* (fig. 6).

**Nódulo.** Lesión sólida, circunscrita, de localización en la dermis baja o hipodermis. Perceptible a la palpación (fig. 7).

**Tubérculo.** Lesión sólida, circunscrita, ubicada en la dermis alta, que deja cicatriz.

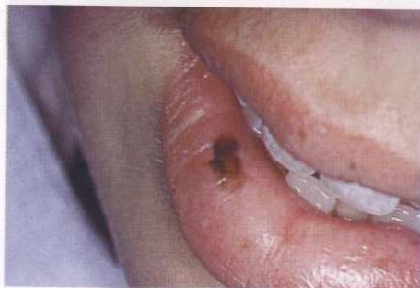


Fig. 1. Mancha pigmentaria.

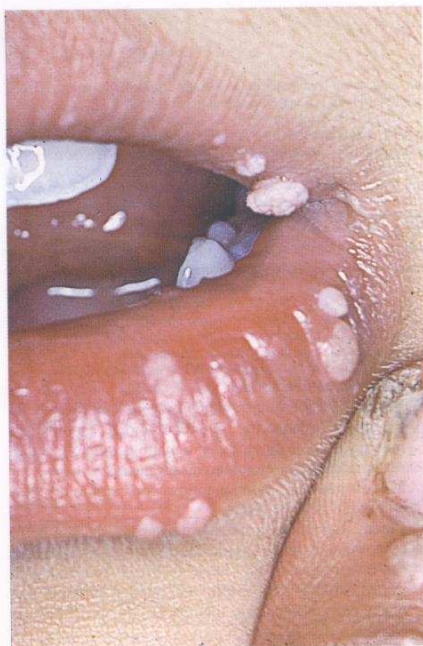


Fig. 2. Pápula (verruca).

**Tumor.** La definición de tumor, desde el punto de vista semiológico, podría ser ésta: una lesión circunscrita, que tiende a crecer sin límite o puede detenerse. De evolución crónica y con tendencia a persistir. Clínicamente puede asumir el aspecto de lesiones elementales (úlceras, vegetación, erosión, etc.). Más allá de la definición semiológica, el estudio de cada caso desde el punto de vista histopatológico es obligatorio, para determinar si se trata de una hiperplasia simple,



Fig. 3. Pápula (puntos de Fordyce).



Fig. 4. Placa (leucoplasia).

malformativa o blastomatosa, sea benigna o maligna (fig. 8).

#### b) De contenido líquido:

**Vesícula.** Lesión elevada de contenido líquido, pequeña y que no deja cicatriz. Si bien tiene corta vida en la cavidad bucal, la erosión secundaria se resuelve sin dejar rastros (fig. 9).

**Ampolla.** Lesión elevada, circunscrita, del tamaño de una lenteja o mayor; de contenido líquido. Puede ser intraepitelial o subepitelial. También tiene corta vida en la mucosa bucal, quedando una erosión que se resuelve sin secuelas (fig. 10).

**Quiste.** Desde el punto de vista semiológico es una lesión elevada, circunscrita, de contenido líquido, renitente, que forma relieve en la superficie de la mucosa (fig. 11).

**Pliegues y surcos.** Lesiones lineales, únicas o múltiples, en cuyo epitelio no existe solución de continuidad como es el caso de las fisuras (fig. 12).

### LESIONES ELEMENTALES SECUNDARIAS

**Erosión.** Pérdida de sustancia en el epitelio, circunscrita, que no llega a interesar la basal, por lo tanto es resolutive y no deja cicatriz (fig. 13).



Fig. 5. Vegetación (condiloma).





Fig. 6. Verrugosidad (lesión por HPV).



Fig. 8. Tumor (se refiere al concepto semiológico de tumor; como lesión elemental es una vegetación).



Fig. 7. Nódulo (linfoma).



Fig. 9. Vesícula (herpes simple).

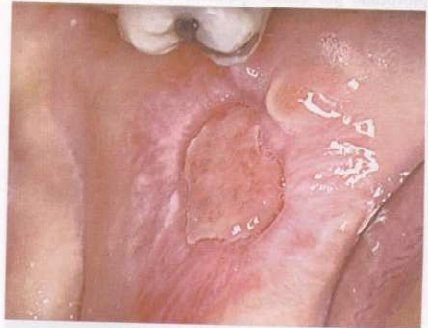


Fig. 10. Ampolla (liquen).



Fig. 11. Quiste (ránula).

**Ulceración.** La pérdida de sustancia compromete el vértice de las papilas del corion y pueden dejar cicatriz. Son de evolución aguda o subaguda (fig. 14).

**Úlcera.** Pérdida de sustancia que llega también más allá de la basal y es de evolución crónica. En este caso compromete la base de las papilas (fig. 15).

**Fisura o grieta.** Solución de continuidad lineal. El epitelio no está intacto (queilitis comisural) (fig. 16).

**Perforación.** Destrucción total de una pared de la cavidad bucal. Puede ser aguda o crónica (fig. 17).

**Seudomembrana.** Formación de tejido friable gris amarillento, sobre superficies erosionadas o ulceradas. Su origen es la coagulación del plasma exudado, que queda atrapado en la red de fibrina, junto con restos epiteliales necróticos (figs. 18 y 19).

**Costra.** Dsecación de un líquido hemático (fig. 20).

**Escara.** Porción de tejido necrótico, generalmente provocado por causas químicas (ácido acetilsalísico), ácido tricloroacético, etc.).

**Escama.** El desprendimiento de las laminillas córneas del epitelio de la mucosa bucal puede deberse a procesos inflamatorios en la dermis (escamas primarias) o ser posterior a la existencia de vesículas o ampollas (escamas secundarias) (fig. 21).



Fig. 12. Pliegues y surcos (no hay pérdida de sustancia como en las fisuras).

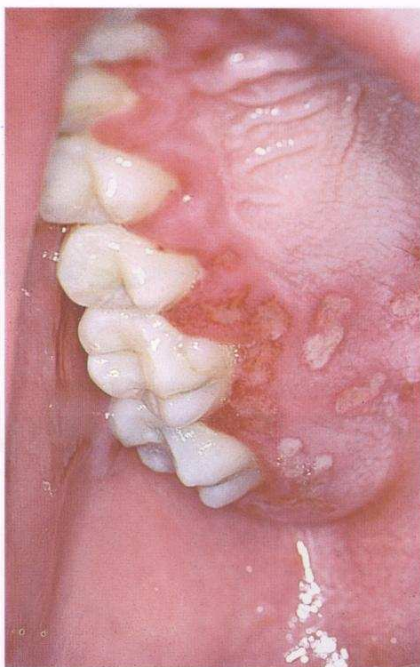


Fig. 13. Erosión (las vesículas se rompen con el trauma masticatorio y se ven las erosiones; primoinfección herpética).

**Atrofia.** Adelgazamiento por reducción del número y volumen de los elementos celulares en un sector de la mucosa bucal. Generalmente aparece debido a trastornos en la irrigación del sector (fig. 22).

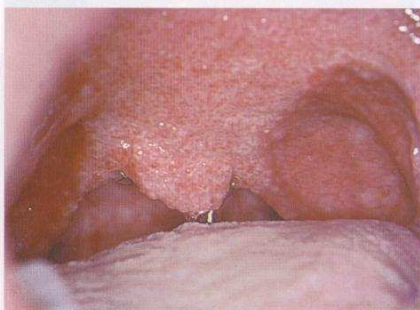


Fig. 14. Ulceración (blastomicosis).

Fig. 17  
moniae

Cic-  
cias e  
atrófic  
Nec-  
y total





Fig. 15. Úlcera (traumática de lengua).



Fig. 18. Seudomembrana (GUNA).



Fig. 16. Fisura (queilitis angular; hay pérdida de sustancia).



Fig. 19. Seudomembrana (estomatitis necrosante).



Fig. 17. Perforación (comunicación buco-nasal por *Klebsiella pneumoniae*).



Fig. 20. Costra (evolución de herpes simple en HIV).

**Cicatriz.** Proceso de reparación de pérdida de sustancias en un tejido. La reparación puede dejar una zona atrófica (queloides) (fig. 23).

**Necrosis.** Muerte de un tejido en forma rápida, aguda y total.

**Necrobiosis.** Muerte lenta de un tejido. Coexisten elementos vivos necróticos.

**Gangrena.** Necrosis aguda con el agregado de la putrefacción microbiana. Es de color negruzco y maloliente.



Fig. 21. Escamas (queilitis descamativa).



Fig. 22. Atrofia (papilas linguales atrofiadas en muguet).



Fig. 23. Queloides. Nódulo TBC ulcerado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bhaskar SN. Patología bucal. 2ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1974.
- Bohnstedt RM. Semiología dermatológica en patología general. Barcelona: A; 1968.
- Borghelu RE. Temas de Patología Bucal Clínica. Buenos Aires: Ed. Mundi; 1979.
- Bljdtz-Jorgensen, E. Clinical aspects of candida infection in denture wearers. J Am Dent Assoc 1978;96:474.
- Cawson RA, Lucas RB. "The mouth". En Systemic Pathology. Vol. 3. 3ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1987.
- Ceccotti EL. Úlcera gangrenosa en un diabético. Rev Asoc Odont Arg 1989;77:20.
- Ceccotti EL. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Rev Asoc Odont Arg 1990;78(2):96, 97.
- Cohen SG, Grenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection immunocompromised patients. Oral Surg 1986;40:43.

- Cookk BED. Keratinizina lesions affectina the oral mucosa. Proc R Soc Med 1967;60:819.
- Dummett CO. Oral pigmentation. J Periodont. 1960;31:356.
- Greknsan JS. Infection an non-neoplastic diseases of the oral mucosa. J Oral Pathol 1983;12:139.
- Hamilton R. The herpes book. Los Angeles: J P Tarcher, edit; 1980.
- Kriner J, Dragonetti A, Crivei IR. Ensayo de localización histopatológica de la melanina en mucosa bucal. Rev Argent Derm 1967;3:72.
- Lortat JE. Beningii mucosa penphigoid. Bematite bulleite mucosynechante et atrophiant. Brit y Derm 1958;70:361.
- Lucas TM. Medicina Oral. Barcelona: Salvat Edit. SA.; 1988.
- McCarthy PL, Shklar G. Diseases of the oral mucosa; N. York: McGraw-Hill Book Co; 1964.
- Viglioglia PA, Greco LM. Dermatología elemental. Sinopsis Hoechst. Buenos Aires: Química Hoechst SA; 1970.
- Weathers DR, Corio RL, Crawkord BE, Giansanti JS, Page LR. The labial melanotic macule. Oral Surg 1976;42:196.



# ÍNDICE ANALÍTICO

Los números seguidos de la letra "F" indican figura y los seguidos de la letra "C", cuadro

## A

### Aciclovir

- para herpesvirus humano 1, 140, 237
- para herpes zoster, 141
- para varicela zoster, 238
- para virus de Epstein-Barr, 239

### Actinobacillus actinomycetemcomitans, 177

#### Actinomicosis

##### - Actinobacillus actinomycetemcomitans, 177

##### - Actinomyces israelii, 177

##### - Actinomyces meyeri, 177

##### - Actinomyces naeslundii, 177

##### - Actinomyces odontolyticus, 177

##### - Actinomyces viscosus, 177

##### - Bacteroides, 177

##### - Capnocytophaga, 177

##### - Eikenella corrodens, 177

##### - enterobacterias, 177

##### - formas clínicas, 177

##### - abdominales, 177

##### - diseminadas, 177

##### - musculoesqueléticas, 177

##### - orocervicofaciales, 177

##### - pelvianas, 177

##### - del sistema nervioso central, 177

##### - torácicas, 177

##### - Fusobacterium, 177

##### - en glándulas salivales, 493, 494f

##### - gránulos azules, 177

##### - histopatología, 178f

##### - laboratorio bioquímico, 26

##### - lesiones faciales, 178f

##### - Propionibacterium propionicum, 177

##### - en SIDA, 246, 246f

##### - Streptococcus, 177

##### - tratamiento, 178

##### Actinomyces israelii, 177

##### Actinomyces meyeri, 177

##### Actinomyces naeslundii, 177

##### Actinomyces odontolyticus, 177

##### Actinomyces viscosus, 177

##### Acto clínico, 1

##### Addison, síndrome de, 552

##### Adenocarcinoma polimorfo

##### - de bajo grado, 502

##### - histopatología, 523f, 524f

### Adenoma

#### - canalicular

##### - histopatología, 513, 514f

##### - tratamiento, 513

##### - de células basales, 513, 624, 626f, 627f, 628f

##### - histopatología, 514, 514f, 628f

##### - tratamiento, 514

##### - monomorfo, 513

##### - oncocítico, 512

##### - pleomorfo, 512f, 507f, 511f

##### - clínica, 506

##### - histopatología, 506, 509f, 510f

##### - maligno, 512f

##### - tomografía computarizada, 508f

##### - tratamiento, 509

### Adenopatía(s)

#### - cáncer, 318

#### - causas, 100

#### - de cuello, 98

#### - generalizada persistente del HIV, 188

#### - mononucleosis infecciosa, 143

#### - sífilis

##### - primaria, 178

##### - secundaria, 178

##### - tuberculosis, 187, 246

### Aftas

#### - diagnóstico, 265

#### - diferencial, 265

#### - enfermedad de Behçet, 265

#### - enfermedad de Crohn, 265

#### - etiopatogenia, 261

#### - factores

##### - locales, 262

##### - sistémicos, 262

##### - formas clínicas, 262

##### - herpetiformes, 263, 265f

##### - histopatología, 265f

##### - IgA secretoria, 261

##### - mayores, 262, 265f

##### - menores, 262, 263f

##### - neutropenia cíclica, 265

##### - recidivantes, 261

##### - recurrentes, 261

##### - tratamiento, 266

## Agua oxigenada

- estomatitis ulceronecrosante, 185
- gingivitis ulceronecrosante, 185

## Aloinjerto, 610

## Alteraciones dentarias

- diabetes, 584
- en quimioterapia, 372
- en radioterapia, 363

## Ameloblastoma

- convencional, 422, 426f
- - radiografía, 427f
- definición, 421
- maligno, 449
- multilocular, 422f, 423f
- - histopatología, 424f
- - radiografía, 424f, 425f, 426f
- uniuquistico, 423
- - histopatología, 428f
- - radiografía, 428f

## Amikacina, 246

## Amlodipina, 214

## Ampolla(s)

- con cicatriz, 273
- definición, 636
- fibrosis submucosa oral, 307
- liquen, 637f
- - atípico, 304
- pénfigo, 269
- en toxidermia ampollar, 256

## Aneurisma aórtico, 97

## Anfotericina B

- para criptococosis, 233
- para histoplasmosis, 233
- para leishmaniasis, 191
- para paracoccidioidomicosis, 235
- para *Penicillium marneffei*, 236

## Angina

- ampollosa hemorrágica, 612, 613f
- gonocócica, 26
- sifilítica, 180
- de Vincent, 27

## Angiolipoma, 224

## Angiomatosis bacilar, 27, 247, 247f, 248f

- histopatología, 247f

## Angiomatosis encefalofacial, 201

## Anorexia

- definiciones, 601
- etiología, 601
- introducción, 600
- nerviosa, 601
- signos y síntomas, 601
- tratamiento, 603

## Anticuerpos, 68, 277

- heterófilos, 144

- no heterófilos, 145

## apoptosis, 71, 89, 314

- mecanismo de activación de las caspasas, 90

- - vía de membrana, 90

- - vía mitocondrial, 90

- - vía nuclear, 91

- métodos de estudio, 91, 91f

- citometría de flujo, 91, 92f

- electroforesis del DNA, 91

- TUNEL, 91, Véase también *Métodos diagnósticos complementarios en patología*

- técnica ISEL, 72

- técnica TUNEL, 72

- Argyl-Robertson, pupilas de, 183

## Artritis reumatoidea, 286

- manifestaciones orales, 286c

## Artrografía, 116, 116f

## Atrofia

- definición, 638
- de dorso de lengua, 307
- papilas linguales, 640f
- en radioterapia, 364f

## Autoinjerto, 610

## Azitromicina, 247

## Azul de toluidina, 12

## B

*Bacteroides*, 177*Bartonella henselae*, 27, 247

## Basedow, enfermedad de, 541

## Biología molecular

- DNA recombinante, 72
- - endonucleasas de restricción, 72
- - plásmidos, 73
- hibridación, 72
- hibridación por filtro, 73
- - dot blots, 73
- - Northern blotting, 73
- - Southern blotting, 73
- - Western blotting, 73
- hibridación in situ, 73

## Biopsia

- con aguja de Lamshidi, 13, 16f
- con aguja de Silverman, 13
- con aspiración con aguja fina (PAAF), 13, 15f
- azul de toluidina, 12, 13f
- citología exfoliativa, 14
- clasificación, 11
- de cuello, 99
- directa, 11
- con electrobisturí, 13
- por escisión, 12, 13, 14f, 15f
- extirpación, 12, 12f
- ganglionar, 15
- de glándulas salivales, 15
- por incisión, 11, 12
- indicaciones, 11
- indirecta, 11
- informe anatómico, 17
- - diagnóstico de certeza, 17
- - diagnóstico descriptivo, 17
- con láser de CO<sub>2</sub>, 13
- en leucoplasia, 293
- melanoma, 340
- ósea, 15
- procesado de la muestra, 15, 16f
- protocolo, 17
- con punch, 13



- por punción, 13
- con sacabocados, Véase *Biopsia, con punch*
- técnica, 12
- tipos, 12
- Bocio, Véase *Cuello, medio*
- Bolsa adiposa de Bichat, 224
- Bulimia
  - agrandamiento parotídeo, 601
  - caries, 602
  - definiciones, 601
  - disgeusia, 602
  - etiología, 601
  - introducción, 600
  - lesiones traumáticas, 602
  - manifestaciones, 602f
  - orales, 601
  - nerviosa, 601
  - perimilólisis, 602
  - queilitis angular, 602
  - queilitis descamativa, 602
  - signo de Russell, 601, 602f
  - signos y síntomas, 601
  - tratamiento, 603
  - xerostomía, 602

## C

- Cálculo salival, 485, 485f, 486f
- Cáncer
  - adenopatía, 318
  - apoptosis, 314
  - carcinogénesis, 314, 314f
  - carcinoma adenoescamoso, 327
  - carcinoma basaloide de células escamosas, 328
  - carcinoma fusocelular, 326
    - histopatología, 338f
  - carcinoma in situ, 324
    - histopatología, 333f
  - carcinoma verrugoso de Ackerman, 324, 337f
    - histopatología, 334f, 335f, 336f
  - carcinomas espinoecelulares, 319
    - de la comisura labial, 320
    - de encía y reborde, 324, 328f, 329f, 330f, 331f
    - de labio (borde bermellón), 319
      - clínica, 321f
      - histopatología, 319f, 320f
    - de lengua, 322, 326f, 327f, 328f
      - histopatología, 327f
    - de mejillas, 320, 323f
    - de la mucosa labial, 319, 322f
    - de paladar, 324, 332f
    - de piso de boca, 320, 325f
    - de surcos vestibulares, 320, 324
    - variantes, 324
  - cronicidad, 318
  - diagnóstico, 313
  - dieta, 316c
  - epidemiología, 318
  - eritema, 318
  - eritroplasia, 318
  - erosión, 318
  - estadificación, 331, 333c
  - factores de riesgo, 315
  - fijación, 318
  - gen supresor de tumores, 313
  - iatrogénico, 315c
  - induración, 318
  - leucoplasia, 318
  - linfoceloma, 330
  - localizaciones de alto riesgo, 319
  - melanoma, 336
    - acral lentiginoso, 338
    - biopsia, 340
      - extensivo superficial, 337, 341f
      - histopatología, 341f
    - lentiginomaligno, 337
    - nodular, 337, 339f, 341f
      - histopatología, 339f, 340f
  - neoplasias escamosas papilares, 326
  - ocupacional, 315c
  - oncogén, 313
  - oncogénesis, 313
  - P53, 313
  - prevención, 317
    - primaria, 316
    - secundaria, 316
    - terciaria, 316
  - protooncogenes, 313
  - ras, 314
  - recomendaciones, 317
  - saliva, 570
  - señales, 317
  - signos, 318
  - síntomas, 318
  - ulceración, 318
  - virus oncogénicos, 316c
- Candida albicans*, 153, 210, 242, 247
- Candidiasis
  - *Candida albicans*, 153
  - *Candida dubliniensis*, 153
  - *Candida glabrata*, 153
  - *Candida guilliermondii*, 153
  - *Candida krusei*, 153
  - *Candida lusitanae*, 153
  - *Candida parapsilosis*, 153
  - *Candida pseudotropicalis*, 153
  - *Candida tropicalis*, 153
  - crónica hiperplásica, 298
    - en diabetes, 583, 583f
    - en drogadicción, 598f
  - eritematosa, 154, 158f
    - en SIDA, 230, 232f
  - factores generales, 154
  - factores locales, 154
  - formas clínicas, 154
  - hiperplásica, 157
    - clásica, 157, 160f
    - lengua pilosa, 160, 161f, 162f
    - leucoplásica, 157, 161f
    - papilar palatina, 160, 163f
    - en SIDA, 231, 232f

## Candidiasis (Cont.)

- laboratorio bioquímico, 28
  - mecanismos de defensa, 154
  - mucocutánea crónica, 160, 164f, 165f
  - en precáncer, 294
  - quieilitis comisural, 157, 159f
  - en SIDA, 231, 232f
  - en quimioterapia, 371f, 387f
  - en radioterapia, 365f
  - pseudomembranosa, 154, 155f, 157f, 295f
    - histología, 156f
    - en SIDA, 230, 230f, 231f
  - tratamiento, 164
  - virulencia, 154
  - xerostomía, 252
- Carpocryptophaga*, 177
- Carcinoma**
- adenocarcinoso, 327
  - adenóide quístico, 518
    - clínica, 519f
    - histopatología, 518, 519f, 521f
    - radiografía, 519f
    - tratamiento, 519
  - basaloide de células escamosas, 328
  - basocelular, 307
    - de células acinares, 521
    - histopatología, 522f
    - de células escamosas, 523
    - de conducto salival, 521
    - histopatología, 522f
    - daños óseos, 453
      - radiografía, 454f, 455f, 456f
    - epidermoide, 298, 307
    - epitelial-mioepitelial, 521
      - histopatología, 522f
    - espinocelulares, 319, Véase *Carcinomas espinocelulares*
    - fusocelular, 326
      - histopatología, 338f
    - in situ, 324
      - histopatología, 333f
    - indiferenciado de células grandes, 626, 629f, 630
    - intraóseo primitivo, 450
    - medular de paratiroides, 220
    - mucopidermoide, 516, 517f
      - clasificación, 516
      - histopatología, 516, 518f, 519f
      - sialografía, 517f
      - tratamiento, 517
    - mucopidermoide intraóseo, 518
    - nasofaríngeo, 143
    - neuroendocrino, 616
    - odontogénico, 449
    - verrugoso de Ackerman, 324, 337f
      - histopatología, 334f, 335f, 336f

**Carcinomas espinocelulares**

    - de la comisura labial, 320
    - de encía y reborde, 324, 328f, 329f, 330f, 331f
    - de labio (borde bermellón), 319, 321f
      - histopatología, 319f, 320f
    - de lengua, 322, 326f, 327f, 328f

- histopatología, 327f
  - de mejillas, 320, 323f
  - de la mucosa labial, 319, 322f
  - de paladar, 324, 332f
  - de piso de boca, 320, 325f
  - de surcos vestibulares, 320, 324
  - variantes, 324
- Carrillos**
- anterior, 3, 4
  - candidiasis pseudomembranosa, 231f
  - examen clínico, 4f
  - leucoedema, 600
  - posterior, 3, 4
  - pseudopapiloma, 196f
- Carúnculas sublinguales, 4**
- Castleman, enfermedad de, 146, 353**
- Centellografía trastornos craneomandibulares, 117**
- Chancro de Hunter, 179**
- Charcot, artropatía de, 182**
- en aftas, 255, 639**
- Ciclosporina, 214**
- agrandamiento gingival
    - asociación con nifedipina, 607
    - etiopatogenia, 607
    - histología, 607
    - histoquímica, 607
    - incidencia, 607
    - microscopia electrónica, 607
  - caso clínico, 606f, 607, 608f
  - efectos odontológicos, 606
  - efectos secundarios, 606
  - farmacocinética, 605
  - farmacodinámica, 605
  - hepatotoxicidad, 606
  - hiperpigmentación de la mucosa oral, 607
  - hipertricosis, 606
  - infecciones, 606
  - interacción medicamentosa, 606
  - nefrotoxicidad, 606
  - neoplasias, 606
  - neurotoxicidad, 606
  - perturbaciones mentales, 606
  - sarcoma de Kaposi, 606
  - trastornos gastrointestinales, 606
  - trastornos linfoproliferativos, 606
  - tratamiento, 608
  - usos, 605
- Cilindroma, 518**
- Ciprofloxacina, 247**
- Cistoadenolinfoma, 510**
- Citogenética**
- aneuploidía, 74
  - cariotipo, 74
  - técnicas de bandedo, 74
  - deleción, 74
  - diploidía, 74
  - euploidía, 74
  - de interfase, 74
  - hibridación genómica comparativa, 74
  - hibridación in situ fluorescente, 74
  - pintado cromosómico, 74



- sondas centroméricas, 74
- sondas cósmidas, 74
- técnica de FISH, 74
- poliploidía, 74
- traslocación, 74
- traslocación recíproca, 74
- traslocación simple, 75
- Citología exfoliativa, 14
- Citomegalovirus
  - anticuerpos no heterófilos, 145
  - laboratorio bioquímico, 29
  - mononucleosis infecciosa, 145
  - en el SIDA, 145, 239, 241f
  - retinitis, 145
  - ulceraciones orales, 145
  - en trasplantados, 145
  - medicación, 146
  - no reactivante, 146
  - reactivante, 146
  - tratamiento, 145
- Claritromicina, 247
- Clindamicina
  - para estomatitis ulceronecrosante, 185, 246
  - para gingivitis ulceronecrosante, 185, 244
  - para periodontitis ulceronecrosante, 244
  - para ardor bucal, 589
- Clorhexidina
  - para estomatitis ulceronecrosante, 185
  - para periodontitis ulceronecrosante, 244
- Condilografía, 113f, 114
- Condiloma(s)
  - acuminado, 150, 195
  - gingiva, 198f
  - histopatología, 198f
  - labio, 199f
  - paladar, 197f
  - plano, 180
  - vegetación, 636f
- Condrolipoma, 224
- Conducto de Stensen, 3
- Coristomas
  - cartilaginoso, 227, 227f
  - óseo, 227
- Coriza sifilítica, 184
- Corneal área en pradera segada, Véase *Despilación lingual, sífilis*
- Corticoides
  - para aftas, 266
  - para liquen, 307
  - para pénfigos, 272
  - para toxidermia ampollar, 256
  - para ulceraciones aftosas recurrentes, 255
- Costra(s), 300, 639f
  - en carcinoma de labio, 319
  - definición, 638
  - en herpes varicela-zoster, 238
  - en herpesvirus humano 3, 139, 140
  - melisérica, 236
  - en toxidermia ampollar, 256
- Cotrimoxazol
  - para nocardiosis, 246
  - para paracoccidioidomicosis, 168, 233, 235
- Coxsackievirus
  - enfermedad de mano-pie-boca, 147
  - herpangina, 147
  - laboratorio bioquímico, 29
- Criptococos, úlceras palatinas, 235f
- Crowe, signo de, 218
- Cuello
  - adenopatías, 98
  - biopsia, 99
  - ecografía, 99
  - exámenes complementarios, 100
  - fistulas, 98
  - glándulas salivales, 95
  - por imágenes, 99
  - inferior, 98
  - linfocentelografía, 99
  - linfografía, 99
  - medio, 97
  - métodos de diagnóstico, 99
  - punción, 99
  - radiografía, 99
  - región occipital, 99
  - semiología, 95
  - superior, 95
  - zona esternocleidomastoidea, 98
  - zona submentoniana, 97
  - zona tiroidea, 97
  - zona traqueal, 97
- D
- Darier, enfermedad de, 298
- Dermatosis
  - clínica, 282
  - diagnóstico, 282c
  - etiopatogenia, 282
  - pronóstico, 282
  - tratamiento, 282
  - en sífilis, 179
- Despilación lingual
  - en candidiasis críptica, 154
  - en sífilis, 180
- Diabetes
  - abscesos periapicales, 584
  - abscesos periodontales, 584
  - alteraciones dentarias, 584
  - angiopatía, 585
  - atención odontológica, 585
  - candidiasis, 583, 583f
  - gestacional, 582
  - infecciones micóticas, 583
  - intolerancia a la glucosa, 582
  - introducción, 581
  - lesiones gingivales, 582, 582f
  - lesiones orales, 582
  - lesiones periodontales, 582, 583f
  - liquen rojo plano, 584f
  - parotidomegalias, 584
  - pérdida del gusto, 585
  - queilitis angulares, 585, 585f
  - en saliva, 540

## Diabetes (Cont.)

- tipo 1, 581
- tipo 2, 581
- ulceración, 584f
- ulceraciones de la mucosa oral, 584
- xerostomía, 583, 583f
- Diagnóstico, definición, 1
- Diascopia, 7, 7f, 8f
- Discrasias sanguíneas
  - clasificación, 377c
  - coagulación, 375
  - defecto del factor X, 381
  - defecto de fibrinógeno, 381
  - deficiencia congénita del factor XI, 381
  - enfermedad de Rendu-Osler-Weber, 377f
  - enfermedad de Von Willebrand, 380, 380f
  - fibrinólisis, 377
  - gingivitis necrosante aguda, 386f
  - hematoma, 378f
  - hemofilia A, 379f, 380f
  - hemofilias A y B, 378
  - hemostasia
    - primaria, 375
    - secundaria, 375
  - petequias, 378f
  - púrpura trombocitopénica idiopática, 378f
  - terapia anticoagulante crónica, 381, 381f
  - tratamiento inmunosupresor, 386f
  - trombocitopenias, 377
- Disfagia sideropénica, 293, 302
- Disgeusia
  - en quimioterapia, 372
  - en radioterapia, 363
- Displasia
  - epitelial, 291, 300
  - características del epitelio displásico, 291
  - histología, 292f
  - fibrosa monostótica, 469
  - imágenes, 470f, 471f, 472f
  - liquenoide, 305, 308f
  - histopatología, 308f
- Dolor
  - en cáncer, 318
  - en trastornos craneomandibulares, 107
- Doxiciclina, 247
- Drogadicción
  - abstinencia, 594
  - alcohol, 595, 597
  - analgésicos narcóticos, 595
  - anfetaminas, 595, 597
  - antihistamínicos, 595
  - bruxismo, 598, 598f, 599f
  - cambios físicos, 593
  - cambios psicológicos, 593
  - cambios sociales, 593
  - candidiasis, 598f, 599f
  - carcinoma espinocelular, 600
  - clasificación de sustancias psicoactivas, 594
  - cocaína, 595, 597
  - codeína, 596
  - coqueo, 600

- depresores, 595
- dolores musculares, 598
- droga, 594
- droga de abuso, 594
- endocarditis, 599
- estimulantes, 595
- éxtasis, 595
- fenciclidina, 596
- halitosis, 597
- heroína, 596
- herpes simple, 599f
- hiperpigmentación melánica, 600
- hipovitaminosis
  - nicotinamida, 597
  - vitamina A, 597, 597f
  - vitamina B1, 597
  - vitamina B2, 597
- inhalantes, 596
- introducción, 593
- lengua escrotal, 597
- lengua saburral, 597, 598f
- lingual geográfica, 597
- leucoedema de carrillo, 600
- leucoplasia, 598, 598f
- LSD, 596
- manchas hipocrómicas, 598
- manifestaciones odontoestomatológicas, 596, 596c, 596f
- marihuana o cannabis, 596, 597
- mecanismo de acción, 594
- morfina, 596
- necrosis gingival, 598
- nicotina, 595
- opio, 596
- paciente drogadependiente, 594
- policáries, 597, 597f
- psicodélicos, 595
- sedantes e hipnóticos, 595
- tolerancia, 594
- tranquilizantes, 595
- ulceración aftosa recurrente, 599f
- xerostomía, 597

## E

Ecografía de cuello, 99, Véase también *Ecografía en estomatología*

## Ecografía en estomatología

- Doppler color, 60
- Doppler dúplex, 59
- eco, 60
- eco-Doppler, 59
- ecógrafo, 61
- física del ultrasonido, 59
  - amplitud, 60
  - frecuencia, 59
  - ganancia, 61
  - impedancia acústica, 60
  - intensidad, 60
  - longitud de onda, 59
  - modo potencia, 61
  - período, 59



- producción y propagación, 59, 60f, 61f
- indicaciones, 62, 62f, 63f, 64f, 65f
- método ecográfico
  - - desventajas, 62
  - - ventajas, 61
- patrones ecográficos, 64
  - - anecogénico, 65
  - - artefactos físicos, 65
    - - - anecoicos, 65
    - - - hiperecogénicos, 65
  - - ecogénico, 64
  - - hiperecogénico, 64
  - - hipoeecogénico, 65
  - - sombra acústica posterior, 64
- resolución, 59
- transductor, 59
- Ectasia vascular, 201f
  - histopatología, 201f
- EGF, Véase *Factor de crecimiento epidérmico*
- Eikenella corrodens*, 177
- Elastasa, 562
- Elastosis senil, 289
- Encía, Véase *Gingiva*
- Endonucleasas de restricción, 72
- Enfermedad(es)
  - ampollares, 269
  - arañazo de gato
    - - en glándulas salivales, 493
    - - histopatología, 494f
  - de Basedow, 541
  - del beso, Véase *Mononucleosis infecciosa 3*
  - de Castleman, 146, 353
  - del colágeno, 277
  - de Darier, 298
  - de Graves, 541
  - de Hans-Schüller-Christian, 475
  - de Heck, 151, 197, 241
  - injerto versus huésped, 610, 611g, 612f
    - - repercusión bucal, 610
  - inmunológicas, 277
  - de Letterer-Siwe, 475
  - de mano-pie-boca, 147, 147f, 148f, 149f
  - de Mikulicz, 493, 623
  - de Paget, 470
    - - imágenes, 473f, 474f, 475f
  - del tejido conjuntivo, 277
  - de von Recklinghausen, 218
- Enterobacter cloacae*, 247
- Enterobacterias, 177
- Epidermólisis ampollar
  - adquirida, 288
  - - tratamiento, 288
  - hereditaria, 287, 287f
    - - manejo odontológico, 288
  - - tratamiento, 287
- Épulis
  - de células gigantes, 207
  - congénito del recién nacido, 212, 212f
    - - histopatología, 212f
  - del embarazo, 193, 195f, 207
  - fisuratum, 207
- Eritroleucoplasia, 298, 299f
- Eritroplasia
  - en cáncer, 318
  - diagnóstico diferencial, 298
  - eritroleucoplasia, 298
  - histopatología, 298f
  - mancha roja, 298
  - de Queirat, 298
  - tratamiento, 299
- Erosión, 300, 635, 638f
  - en aftas, 255
  - en cáncer, 319
  - definición, 636
  - fibrosis submucosa oral, 307
  - en herpesvirus humano 1, 236
  - herpesvirus humano 2, 139
  - en herpesvirus humano 3, 140
  - querilitis comisural, 157
- Escama
  - definición, 638
  - querilitis descamativa, 640f
- Escara, definición, 638
- Escherichia coli*, 247
- Esclerodermia
  - clasificación de formas clínicas, 280c
  - clínica, 280
  - diagnóstico, 281, 281c
  - etiopatogenia, 280
  - manifestaciones orales, 281
  - pronóstico, 281
  - síndrome(s) de Sjögren, 497
  - tratamiento, 281, 281c
- Esclerosis
  - sífilis, 183
    - - profunda, 183
    - - superficial, 183
  - sistémica, 279
- Estigmas sífilíticos, 184
- Estomatitis aftosa recidivante, 261
- Estomatitis ulceromembranosa, 185
- Estomatitis ulceronecrosante, 185f
  - clínica, 185
  - pseudomembrana, 639f
  - en SIDA, 246
  - tratamiento, 185
- Estomatitis vesicular con exantemas, Véase *Coxsackievirus, enfermedad de mano-pie-boca*
- Examen clínico
  - carrillos
    - - anterior, 3, 4f
    - - posterior, 3, 4f
  - conducto de Stensen, 3
  - labios, 1
    - - mucosa, 3
    - - frenillo labial, 3, 3f
    - - glándulas salivares menores, 3, 3f
    - - semimucosa, 3, 3f
  - lengua, 4
    - - borde, 5f
    - - dorso, 4f
    - - papilas, 4





- patologías, 481
- - introducción, 481
- - queilitis glandular, 498
- - pseudotumores, 499
- - sialoadenitis crónica, 492, 492f
- - específicas, 492
- - submaxilar, 96
- - saliva, 566
- trastornos inflamatorios, 488
- tuberculosis, 492
- - histopatología, 493f
- - imágenes, 493f
- - virosis agudas, 490
- Glositis intersticial, 183
- Goma
  - sífilítico, 183
  - tuberculoso, 186
- Granuloma
  - de la cavidad, 193, 207
  - eosinófilo, 475
  - gigantocelular periférico, 207, 209f
  - - histopatología, 209f
  - gravidarum, 193, 207
  - piógeno, 193, 193f, 207
  - - histopatología, 194f
  - - labio, 194f
  - - posextracción, 193, 195f, 207
- Granulomatosis de Wegener, 283
- Gránulos de Fordyce, 620
- histopatología, 620f
- Gránulos de Trélat, 186, 245
- Graves, enfermedad de, 541
- Grieta
  - definición, 638
  - - queilitis comisural, 157, 231
- H**
- Halitosis
  - BANA, 574
  - diagnóstico, 574
  - en drogadicción, 597
  - etiología, 573
  - HALIMETER, 574
  - origen, 573
  - prevalencia, 573
  - prevención, 575
  - tratamiento, 575
- Hans-Schüller-Christian, enfermedad de, 475
- Hashimoto, tiroiditis de, 541
- Helicobacter pylori*, 353, 549
- Hemangioma, 200
- Hemangioma cavernoso, 201f
- Hemofilia A y B, 378
- Hemoflictena, 252
- Hemorragias, 252
- en quimioterapia, 372
- Herpangina, 149f
  - clínica, 147
- Herpes zoster, 141, 142f, 143f, 238f, 239f
  - en SIDA, 238
- Herpesvirus B
  - historia, 146
  - huéspedes naturales, 147
  - latencia, 147
  - tratamiento, 147
- Herpesvirus humano 1
  - herpes recidivante, 140, 140f, 141f
  - - en SIDA, 236
  - lesiones
    - - amígdala, 237f
    - - carrillo, 237f
    - - comisurales, 237f
    - - labiales, 236f
    - - linguales, 237f
    - - palatinas, 237f
  - primoinfección herpética, 139f, 140f
  - - gingivostomatitis herpética primaria aguda, 139
  - - - en SIDA, 236
  - - terapéutica, 140
- Herpesvirus humano 2, 142
- Herpesvirus humano 3
  - primoinfección herpética, 140
  - - herpes zoster, 141
  - - - signosintomatología, 141
  - - tratamiento, 141
- Herpesvirus humano 4, 143
- Herpesvirus humano 5, 239
- Herpesvirus humano 6
  - exantema súbito, 146
  - en SIDA, 241
- Herpesvirus humano 7
  - exantema súbito, 146
  - en SIDA, 241
- Herpesvirus humano 8
  - enfermedad de Castleman multicéntrica, 146
  - sarcoma de Kaposi, 146
  - en SIDA, 241
- Hibridación
  - genómica comparativa, 74
  - in situ, 73
  - in situ fluorescente, 74
  - por filtro, 73
  - precáncer, 293
- Hidroarsenicismo crónico regional endémico
  - clínica, 310
  - definición, 309
  - diagnóstico, 312
  - - diferencial, 312
  - epidemiología, 309
  - epitelomas, 311, 311f
    - - basocelular, 311f
    - - - histopatología, 311f
  - fisiopatología, 309
  - leucoplasia, 311, 312f
  - melanoderma, 310, 310f
  - prevención, 312
  - queratoderma palmoplantar, 310, 310f
  - tratamiento, 312
- Hiperpigmentación melánica
  - por ciclosporina, 214, 605
- Hiperplasia(s)
  - adenomatoide de glándulas salivales menores, 499, 500f

## Hiperplasia(s) (Cont.)

- histopatología, 499
- imágenes, 500f
- tratamiento, 499
- epitelial focal, 151, 151f, 197, 199f, 241
- fibrosa gingival circunscripta, 207, 208f
- histopatología, 208f
- gingivales, 207
- generalizadas, 213
- localizadas, 207
- linfoide quística, 559
- malformativas, 200
- de la mucosa oral, 193
- papilar inflamatoria, 210, 211f
- histopatología, 211f
- papilar palatina, 160
- paraproterísticas, 207, 211f
- histopatología, 211f
- seudopiteliomatosa, 197
- de la tuberosidad, 214, 215f

## Hipersialia

- consecuencias, 578
- diagnóstico, 578
- etiopatogenia, 577
- tratamiento, 578
- en radioterapia, 362, 363

## Histiocitoma fibroso, 223

- histopatología, 223f

## Histiocitosis

- a células de Langerhans, 475
- histopatología, 479
- imágenes, 478f, 479
- clase I, 475
- clase II, 475
- clase III, 475
- estatus de receptores hormonales, 76
- gradación nuclear de un tumor, 76
- índice de proliferación, 76
- ploidia del DNA, 76

## Histoplasmosis, 252

- diseminada
- aguda, 172
- crónica, 172
- histopatología, 173f
- *Histoplasma capsulatum*, 172
- labio, 174f
- lengua, 174f
- palatina, 174f
- lesión gingival, 235f
- macroglosia, 172
- macroquelia, 172
- primoinfección, 172
- pulmonar crónica cavitaria, 172
- en SIDA, 232, 234f
- tratamiento, 174
- úlceras
- gingival, 176f
- labiales, 175f
- labio, 173f
- mediolingual, 173f
- palatina, 175f, 233f

- piso de boca, 172f
- zona endémica, 172
- en precáncer, 309
- Hutchinson, triada de, 184

## I

## Ictericia, 257

## Incidencia, 105

## Infecciones bacterianas

- actinomicosis, 177
- en quimioterapia, 372
- en radioterapia, 365
- sífilis, 178

## Inmunodeficiencias

- primarias, 229
- secundarias, 229

## Inmunohistoquímica

- apoptosis, 89
- citoqueratina, 81
- AE1-AE3, 82, 82c
- alto PM, 82, 82c
- bajo PM, 82, 82c
- panqueratinas, 82, 82c
- tipo I, 82, 82c
- tipo II, 82, 82c
- desmina, 81
- filamentos de actina, 81
- filamentos intermedios, 81
- limitaciones, 79
- marcadores hematológicos, 82, 83c
- marcadores mesenquimáticos, 84, 84c, 85c, 86f, 87f
- métodos de coloración, 79
- de avidina-biotina, 79
- ABC, 79, 81f
- LAB o LSAB, 79, 81f
- de complejos inmunes solubles de enzima, 79, 80f
- directo, 79, 80f
- indirecto de dos pasos, 79, 80f
- indirecto de tres pasos, 79, 80f
- microtúbulos, 81
- neurofilamentos, 81
- proteína gliofibrilar ácida, 81
- ventajas, 79
- vimentina, 81

## Inmunosupresores

- para aftas, 266
- para pénfigos, 272
- Insuficiencia renal, lesiones orales, 621, 621f, 622f
- Isoinjerto, 610
- Itraconazol
- para candidiasis, 164, 231
- para histoplasmosis, 175, 233
- para paracoccidiodomicosis, 168
- para paracoccidiodomicosis, 235
- para *Penicillium marneffei*, 236

## Ketokonazol

- para candidiasis, 164, 231

## K

## Ketokonazol

- para candidiasis, 164, 231

- para  
- para  
- para  
- para  
Klebs

## L

## Labios

- can
- carc
- c
- c
- c

## con

## crip

## escl

## exa

## gran

## hist

## infi

## leuc

## nev

## para

## -

## -

## -

## -

## Labor

## acti

## -

## -

## -

## ang

## ang

## -

## ang

## -

## asom

## -

## can

## cito

## cox

## Cry

## diag

## disf

## -

## -

## -

## -

## -

## enf

## esp

## esp

## estr

## flor

## ging

## guía

## hep

## -

## -



- para hiperpigmentación melánica, 252
- para histoplasmosis, 175
- para paracoccidiodomicosis, 168, 235
- para *Penicillium marneffei*, 236
- Klebsiella pneumoniae*, 247, 248f

## L

### Labios

- candidiasis eritematosa, 232f
- carcinoma
- de comisura, 320
- de mucosa, 319, 322f
- de semimucosa (borde beinellón), 319, 319f, 320f, 321f

- condiloma, 199f
- criptococosis, ulceración, 235f
- esclerodermia, 281
- examen clínico, 1
- granuloma piógeno, 194f
- histoplasmosis, úlcera, 233f
- infiltración, 174f
- leucoplasia, 312f
- nevo melánico, 204f
- paracoccidiodomicosis
- lesiones, 169f
- trombofórmes, 166
- úlceras, 173f, 175f
- verrugas, 197f

### Laboratorio bioquímico

- actinomicosis, 26
- *Actinomyces israelii*, 26
- *Actinomyces naeslundii*, 26
- *Actinomyces odontolyticus*, 26
- angiomatosis bacilar, 27
- angina gonocócica, 26
- cultivo de Thayer-Martin, 26f, 27
- *Neisseria gonorrhoeae*, 27
- angina de Vincent, 27
- asociación fusospirilar, 27
- ácido butírico, 27
- candidiasis, 28, 28f
- citomegalovirus, 29, 29f
- coxackievirus, 29
- *Cryptococcus neoformans*, 30
- diagnóstico de infecciones, 26
- disfunciones inmunológicas, 30
- esclerodermia, 31
- lupus eritematoso sistémico, 31
- pénfigo, 31
- pénfigoide, 31
- síndrome(s) de Sjögren, 30
- enfermedades autoinmunes, 47
- especies de *Nocardia*, 42
- especies de *Aspergillus*, 28
- estreptococos, 31
- flora anaerobia, 32
- gingivitis de Vincent, 27
- guía práctica, 48, 49f, 50f
- hepatitis, 32
- hepatitis A, 32
- hepatitis B, 33

- hepatitis C, 33
- hepatitis delta, 33
- hepatitis E, 34
- hepatitis G, 34
- herpesvirus humano 6, 36
- herpesvirus humano 7, 37
- herpesvirus humano 8, 37
- histoplasmosis, 37
- *Histoplasma capsulatum*, 37
- HIV, 37, 37f, 39f, 40f
- infecciones bacterianas en actividad, 48
- coloración de Gram, 48
- dosaje de ácido láctico en sangre, 48
- *Klebsiella*, 40
- leishmaniasis, 41
- especies de *Leishmania*, 41
- marcadores oncológicos, 41
- molusco contagioso, 41
- mononucleosis infecciosa, 31
- *Mycobacterium tuberculosis*, 42
- nested pcr, 21
- papilomavirus humano, 40
- *Paracoccidiodioides brasiliensis*, 42
- PCR, 19
- principios, 24
- rt-PCR, 21, 22
- reactivos, 21
- sífilis, 43, 43f, 44f, 45c
- técnica de biología molecular, 19
- tétanos, 47
- *Clostridium tetani*, 47
- toxoplasmosis, 47, 47f
- valores de referencia en sangre, 50c, 51
- virus del herpes simple, 34, 35f
- virus varicela zoster, 35, 35f

### Laboratorio microbiológico

- aspiración, 55, 56f
- biopsia, 54, 54f
- curetaje, 55
- descostrado, 54
- envío de muestras al laboratorio, 56, 56f
- identificación de anticuerpos específicos, 58
- identificación de antígenos específicos, 58
- isopado, 54
- microscopia directa, 57
- para examen en fresco, 57
- óptica de campo oscuro y de contraste de fases, 57
- óptica con técnicas de tinción, 57, 57f
- microscopia indirecta, 57
- procedimientos, 53
- protocolo, 57c
- punción, 54
- raspado metódico, 54
- recolección de muestras, 53
- instrumental estéril, 55
- pasos clínicos, 55

### Lactoferrina, 563

### Leiomioma, 225, 225f

### - histopatología, 226f

### *Leishmania brasiliensis*, Véase *Leishmaniasis*

## Leishmaniasis

- clínica, 190
- - cutánea, 190
- - mucosa, 190
- destrucción tabique nasal, 190f
- epidemiología, 189
- laboratorio bioquímico, 41
- *Leishmania brasiliensis*, 189
- tratamiento, 190
- úlcera
- - boca, 190f
- - piel, 190f
- vegetación de paladar, 191f

## Lengua

- borde, 5f
- - candidiasis hiperplásica, 232f
- - carcinoma, 322, 326f, 327f, 328f
- - histopatología, 327f
- dorso, 4f
- - candidiasis eritematosa, 232f
- - candidiasis pseudomembranosa, 230f
- esclerodermia, 281
- escrotal, 597
- geográfica, 597
- - cara ventral, 612, 612f, 613f
- glaseada, 183
- histoplasmosis, úlceras, 233f
- infiltración, 174f
- papilas, 4
- pilosa, 160, 161f, 162f, 231
- saburral, 597
- pseudopapiloma, 196f
- ventral, 5f
- - candidiasis pseudomembranosa, 230f
- - frenillo, 4
- - venas raninas, 4
- verruga, 197f
- de vidrio, 183

## Lesión linfoepitelial benigna, 623, 625f

- clínica, 494
- en glándulas salivales, 493
- - histopatología, 496f
- histopatología, 494
- tratamiento, 495

## Lesiones cancerizables, 291

## Lesiones elementales

- primarias, 635
- secundarias, 635, 636
- en radioterapia, 365

## Letterer-Siwe, enfermedad de, 475

## Leucemia, 382

- agrandamiento gingival, 382
- agresivo de células NK, 351
- de células peludas, 348
- complicaciones locales de la quimioterapia, 384, 385f
- - candidiasis, 387
- hemorragia gingival, 383, 384f
- linfoblástica de células T, 351
- necrosis e infecciones periodontales agudas, 384
- T del adulto, 351

## Leucoplasia

- y cáncer, 298, 318
- candidiásica, 157
- y candidiasis, 294
- diagnóstico diferencial, 298
- drogadicción, 598, 598f
- erosiva, 293
- etiología, 294
- formas clínicas, 293, 293f, 294f, 295f
- histopatología, 296f, 297f
- homogénea, 293
- nodular, 293
- oral vellosa, 238, 240f, 241f
- - histopatología, 240f

## placa, 636f

- tratamiento, 298
- verrugosa, 294
- verrugosa proliferativa, 294

## Línea alba, 298

## Linfadenopatía generalizada persistente, 188

## Linfangioma, 202f, 203f

- histopatología, 203f
- de cuello, 99

## Linfoepitelioma, 330

## Linfografía de cuello, 99

## Linfoma

- agresivo de células Nk, 351
- anaplásico de células grandes, 351
- B periféricos, 347
- de Burkitt, 143, 353
- de células del manto, 348
- de células NK y T periféricas, 351
- de células pequeñas no hendidas, 349
- clínica, 387f, 388f, 389f
- difuso de células grandes B, 349
- enfermedad sistémica de Castleman, 353
- folicular, 347
- gastrointestinal primario, 352
- hepatoesplénico, 352
- de Hodgkin, 341, 343f
- - células Reed-Sternberg, 344
- - clasificación de Costwolds, 345c
- - clasificación de RYE, 344c
- - fiebre de Pel-Ebstein, 343
- de Lennert, 351
- leucemia de las células peludas, 348
- linfoblástico de células T, 351
- linfocítico de células pequeñas, 347
- linfoepitelioide, 351
- linfoplasmocítico, 347
- mandibular, 524f
- - radiografía, 525f
- micosis fungoide, 352
- nasal de células NK-T, 352
- nasales, 352
- NH de células T, 351
- no Hodgkin, 341, 344, 348f, 351f
- - clasificación REAL/OMS, 346
- - clasificación Working Formulation, 345c
- - histopatología, 349f, 350f
- - en SIDA, 252, 252f, 253f



- histopatología, 252f
- nódulo, 637f
- en oncohematología, 385
- primario del SNC, 352
- saliva, 559
- síndrome de Sezary, 352
- síndromes clínico patológico T periféricos, 351
- síndromes linfomatosos especiales, 352
- T del adulto, 351
- T angioinmunoblástico, 352
- T intestinal, 352
- T tipo paniculitis subcutánea, 352
- de la zona marginal, 348
- Lipoma, 224, 224f
- histopatología, 224f
- pleomórfico, 224
- Liquen
- ampolla, 637f
- ampollar, 305f
- atípico, 304
- atrófico, 306f
- y cáncer, 307f
- clasificación, 303
- diagnóstico diferencial, 304
- displasia liquenoide, 305, 308f
- histopatología, 308f
- erosivo, 304f
- etiopatogenia, 302
- evolución, 304
- hiperqueratósico, 305
- hipertrófico, 304
- histología, 303
- histopatología, 303f
- leucoplasiforme, 304
- plano, 293
- queratósico, 306f
- típico, 303, 303f, 304f
- tratamiento, 307
- Lisozima, 562
- Lupus eritematoso
- cutáneo agudo, 278
- cutáneo subagudo, 278
- diagnóstico, 279, 279c
- discoide, 278, 278f
- precáncer, 293
- epidemiología, 277
- etiopatogenia, 277
- factores etiopatogénicos, 277c
- histología, 279
- lesiones orales, 279
- en precáncer, 307
- en saliva, 544, 545f, 546c
- síndrome de Sjögren, 497
- sistémico, 277, 278c
- tratamiento, 279, 280c
- odontológico, 280c
- Lupus tuberculoso, 186

M

Macroglia, 172

- Macroqueilia, 172
- Mácula en sífilis, 179
- Maculopápulas
- definición, 635
- en herpesvirus humano 3, 140
- en leishmaniasis, 190
- en sarcoidosis, 286
- en sífilis, 179
- Mal perforante plantar, 182
- Mancha(s)
- blanca, 157
- café con leche, 218
- en carcinoma in situ, 324
- definición, 635
- hipocrómicas, 598
- en leucoplasia homogénea, 293
- en liquen típico, 303
- melánicas, 141
- en herpes varicela-zoster, 238
- en nevo de unión, 300
- no cromáticas, 141
- opalinas en sífilis, 180
- pigmentaria, 635f
- roja
- en candidiasis eritematosa, 154, 230
- en eritroplasia, 298
- en queilitis comisural, 231
- en sífilis, 180
- en sarcoma de Kaposi, 248
- en sífilis, 179
- Marcadores
- hematológicos, 84
- mesenquimáticos, 82
- Melanoma, 336
- acral lentiginoso, 338
- biopsia, 340
- extensivo superficial, 337, 341f
- histopatología, 341f
- in situ, 300
- lentigomaligno, 337
- nevos melánicos, 336
- nodular, 337, 339f, 341f
- histopatología, 339f, 340f
- Método científico, 103
- Métodos de diagnóstico, 7
- exploración con sonda, 8, 8f
- Métodos diagnósticos complementarios en patología, 69
- análisis de la región de la organización nucleolar, 71
- citometría de flujo, 70
- coloración para amiloide, 67
- rojo congo, 67
- colorantes para pigmentos, 67
- método de Fontana Masson, 67
- técnica de Pearl, 67
- cultivo de tejido, 77
- enzimática, 68
- marcación directa
- marcación indirecta, 68
- sistema de amplificación de la señal catalizada, 69

## Métodos diagnósticos complementarios en patología

(Cont.)

- sistema peroxidasa-antiperoxidasa, 69
- sistemas ABC, 69
- tecnología de los polímeros, 69
- histometría, 75
- índice de marcación de timidina, 71
- inmunofluorescencia, 68
- inmunohistoquímica, 67
- microscopía electrónica, 76
- de barrido, 76
- de transmisión, 76
- de túnel de barrido, 76
- microscopio de barrido confocal, 68
- microscopio de fluorescencia, 68
- morfometría, Véase *Histometría*
- PAS, 67
- proliferación celular, 71
- radioautografía, 77
- reacción en cadena de la polimerasa, 73
- pasos, 73
- técnicas especiales, 67
- técnicas de microarray, 77
- tisular, 77
- Metronidazol, para aftas, 266
- para estomatitis ulceronecrosante, 185, 246
- para gingivitis ulceronecrosante, 185, 244
- para periodontitis ulceronecrosante, 244
- Miconazol, para candidiasis, 164, 231
- Micosis
  - candidiasis, Véase *Candidiasis*
  - histoplasmosis, 172
  - paracoccidioidomicosis, 164
  - profunda, 153
  - superficial, 153
- Mieloma, 456
- histopatología, 459f
- radiografía, 458f, 459f
- Mielosupresión en quimioterapia, 370f, 371f
- Mikulicz, enfermedad de, 493
- Mioblastoma de células granulosas, 212, 222
- Miofibroma, 223, 223f
- Miofibromatosis, 223
- histopatología, 224f
- Mixolipoma, 224
- Molares de Fournier, 184
- Molares de Moon, 184
- Molusco contagioso, 241, 243f
- Mononucleosis infecciosa
  - adenopatía, 143, 144f
  - anticuerpos heterófilos, 144
  - complicaciones, 145
  - cuadro clínico, 143
  - laboratorio bioquímico, 31
  - lesiones aftoides, 144c
  - manifestaciones clínicas, 144c
  - tratamiento, 145
  - virus de Epstein-Barr, 143
- Morfea, 280
- Morfometría, Véase *Histometría*
- Mucocele, 200f, 499, 500f

- clínica, 500
- por extravasación, 200
- histopatología, 200f
- pronóstico, 500
- punción, 200f
- por retención, 200
- tratamiento, 500
- Mucosa labial
  - carcinoma, 319
  - examen clínico, 3, 3f
  - en quimioterapia, 369, 370f
  - terapéutica, 371
  - en radioterapia, 362, 362f, 363f
- Mutaciones
  - adquiridas, 75
  - corrimiento del marco de lectura, 75
  - cromosómicas, 75
  - espontáneas, 75
  - gaméticas, 75
  - genéticas, 75
  - genómicas, 75
  - longitudinales, 75
  - mudas, 75
  - puntuales, 75
  - reparación por emparejamiento, 75
  - reparación por escisión, 75
  - sentido cambiado, 75
  - sin sentido, 75
  - somáticas, 75
- Mycobacterium africanum*, 185
- Mycobacterium bovis*, 185
- Mycobacterium tuberculosis*, 185

## N

- Necrobiosis, 639
- Necrólisis epidérmica tóxica, 256
- Necrosis, 639
- Neoplasias
  - benignas de glándulas salivales, 504
  - de células NK y T periféricas, 351
  - escamosas papilares, 326
  - en glándulas salivales, 502
  - clasificación, 504, 504c
  - clasificación histológica AFIP, 506c
  - clasificación histológica OMS, 506c
  - diagnóstico diferencial, 504
  - diagnóstico por imágenes, 504
  - epidemiología, 502
  - etiología, 502
  - PAAF, 503, 504f
  - resonancia magnética, 505f
  - tomografía computarizada, 504f
  - en glándulas salivales, 515, 516f, 517f
  - estadificación AJCC, 515
  - mesenquimatosas, 217
  - en SIDA, 248
- Neurilemoma, 221, 221f
- histopatología, 221f
- Neurofibroma, 218f
- gingival, 219f
- histopatología, 218f

- pl  
- sc  
Neu  
- ce  
- pe  
- tip  
-  
- tip  
Neu  
- hi  
Neu  
Neu  
Nev  
- hi  
Nev  
- hi  
- de  
Nev  
- di  
Nife  
Nik  
Nist  
Nitr  
Noc  
Noc  
Nód  
- de  
- fr  
- le  
- lia  
- de  
- er  
- su  
- tu

## O

Olfa  
Oliv  
Onc  
- hi  
- tr  
Onc  
Onc  
Onc  
- le  
-  
-  
-  
-  
Onc  
Onc

## P

P52



- plexiforme, 219
- solitario, 217
- Neurofibromatosis
  - central, 218
  - periférica, 218
  - tipo 1, 218
  - - criterios de diagnóstico, 219c
  - tipo 2, 218
- Neuroma traumático, 217
- histopatología, 217f
- Neurosífilis, 182
- Neurotoxicidad en quimioterapia, 372
- Nevo blanco esponja, 298, 613, 615f
  - histopatología, 614f
- Nevo melánico, 202, 203f, 336
  - histopatología, 204f
  - de labio, 204f
- Nevo de unión, 300, 301f
  - diagnóstico diferencial, 300
- Nifedipina, 214
- Nikolsky, signo de, 269, 271
- Nistatina, 164, 231
- Nitrendipina, 214
- Nocardia brasiliensis*, 246
- Nocardiosis, 246, 246f
- Nódulos(s)
  - definición, 635
  - frío, 168
  - leucoplasia, 293
  - linfoma, 637f
  - de Lisch, 219
  - en sarcoma de Kaposi, 248
  - submaxilar, 96f
  - tuberculoso, 640f

**O**

- Olfacción, 8
- Oliver, signo de, 97
- Oncocitoma
  - histopatología, 512, 513f
  - tratamiento, 513
- Oncogén, 313
- Oncogénesis, 313
- Oncohematología, 382
  - leucemias, 382
  - - agrandamiento gingival, 382, 383f
  - - hemoflictenas, 382f
  - - hemorragia gingival, 383, 384f
- Ondotosarcoma ameloblástico, 450
- Ortopantomografía. Véase Radiografía panorámica
- Osteolipoma, 224
- Osteopatías, 469
- Osteorradionecrosis, 365
- Osteosarcoma, 458
  - histopatología, 462f, 463f
  - imágenes, 460f, 461f, 462f

**P**

- P52, 291

**P53, 313**

- Paget, enfermedad de, 470
  - imágenes, 473f, 474f, 475f
- Paladar
  - candidiasis eritematosa, 232f
  - candidiasis pseudomembranosa, 230f
  - carcinoma, 324, 332f
  - examen clínico, 4
  - leishmaniasis, vegetación, 191f
- Palpación, 8, 8f
- Papilas
  - atrofia, 640f
  - caliciformes, 4
  - filiformes, 4, 154, 160
    - - lengua pilosa, 160
  - foliadas, 4
  - fungiformes, 4
  - incisiva, 4
- Papiloma(s)
  - ductales, 514
    - - histopatología, 515
    - - tratamiento, 515
  - invertido, 151
- Papilomatoides, 241
- Papilomatosis laríngea, 151
- Papilomavirus, 242f
  - cánceres cervicales, 149
  - condiloma, histología, 150f
  - condilomas acuminados, 241
  - hiperplasia epitelial focal, 151, 241
  - SILA, 241
  - tipos, 149
    - - alto riesgo, 149
    - - bajo riesgo, 149
    - - hiperplasia epitelial focal, 151
  - tratamiento, 242
  - verruga vulgares, 150f
  - verrugas hiliares, 241
- Pápulas
  - en angiomas bacilar, 247
  - definición, 180, 635
  - puntos de Fordyce, 636f
  - en sífilis, 179, 180
  - - signo de pápula partida, 180
  - verruga, 636f
- Paracoccidioides brasiliensis*, 164
- Paracoccidioidomicosis
  - diagnóstico diferencial, 168
  - fibrosis cicatrizal, 170f
  - formas clínicas, 166
    - - diseminada aguda juvenil, 166
    - - diseminada crónica de los adultos, 166
    - - primoinfección, 166
  - histopatología, 168f
  - labios trombitiformes, 166, 166f
- Paracoccidioidomicosis, 42
  - lengua, 166f
  - lesiones gingivales, 170f
  - lesiones labiales, 169f
  - lesiones tempranas, 171f

## Paracoccidioidomicosis (Cont.)

- microstomía, 170f
- nódulos fríos, 168, 171f
- *paracoccidioides brasiliensis*, 164
- patogenia, 166
- en SIDA, 233
- síndrome de Addison, 171f
- tratamiento, 168
- úlceras, 167f
- - moriformes, 167
- zona endémica, 164

## Parálisis de Bell, 550

## Parálisis general progresiva, 182

## Parálisis del hipogloso, 622, 622f

## Parasitosis, introducción, 189

## Parestesia, 7

## Parrot, regadías sifilíticas de, 184

## Parulia gingival, 207, 210f

## - histopatología, 210f

## - definición, 1

## patrón oro, 105

## PCR

- ácidos nucleicos, 19, 24
- amplificación, 19, 20, 22
- cebador, 19, 20, 22, 23
- ciclos, 20
- contaminación, 24
- controles, 24
- cuantitativa, 23
- fundamento, 19
- hibridación, 23
- interna o anidada, 21
- métodos diagnósticos, 77
- pasos, 77
- polimerasa, 19, 20, 22
- *primer*, Véase PCR, cebador
- reactivos, 20

## Pecas axilares, 218

## Peliosis hepática, 247

## Penfigoides

- cicatrizal
- - clínica, 273
- - concepto, 272
- - diagnóstico, 273
- - etiopatogenia, 272
- - tratamiento, 274, 274c

## Pénfigo

- clínica, 269
- concepto, 269
- eritematoso, 269
- etiopatogenia, 269
- foliáceo, 269
- IgA, 269
- paraneoplásico, 269
- tratamiento, 272
- vegetante, 269
- vulgar, 269, 270f, 271
- - histopatología, 272f

## Penicilina

- para actinomicosis, 178
- para sífilis, 184

## Perforación, 638

- comunicación buconasal, 639f
- palatina en la sífilis, 183

## Petequias, 144, 252, 378f

## Piercing oral, 623, 623c, 623f

## Pilocarpina para xerostomía, 577

## Piso de la boca, 5

- candidiasis pseudomembranosa, 231f
- carcinoma, 320, 325f
- úlcera, 172f

## Placa

- blanca, 157
- definición, 635
- en leucoplasia, 636f
- en leucoplasia candidiásica, 231
- en leucoplasia homogénea, 293
- en sarcoma de Kaposi, 248
- verrugosa, 157

## Plasmocitomas, 387, 389f, 390

## Pliegues, 636, 638f

*Pneumocystis jirovaci*, 229

## Precáncer

- clasificación, 291
- concepto, 291
- definición, 291
- estados, 293
- lesiones, 291

## Precisión diagnóstica, 106

## Prevalencia, 105, 106c

*Propionibacterium propionicum*, 177

## Protooncogenes, 313

## Pseudopapiloma, 195

- del carril, 196f
- diapéusico, 196f
- de lengua, 196f
- - histopatología, 196f

## Psoriasis, 257

## Punción, 7

- con aspiración, 8, 8f
- con sonda, 8

## Pupilas de Argyll-Robertson, 183

## Púrpura trombocitopénica inmunitaria, 252, 255f

## Pústulas

- en leishmaniasis, 190
- en sífilis, 179

## Q

## Queilitis

- angular
- - en bulimia, 602
- - fisura, 639f
- crónica actínica, 300, 301f, 307
- - costras, 300
- - diagnóstico diferencial, 302
- - erosiones, 300
- - histopatología, 301f
- - ulceraciones, 300
- - descamativa, 255f, 640f
- - en bulimia, 602
- - xerostomía, 252
- glandular, 498



- clínica, 498
- histología, 499
- supurativa profunda, 499
- supurativa superficial, 499
- tratamiento, 499
- Queloides, 640f
- Queratoacantoma, 197, 199f
- Queratosis friccionales, 298
- Queratosis del paladar asociada con fumar al revés, 299, 299f
- histopatología, 299f
- Querubismo, 475
- histopatología, 477f
- imágenes, 476f, 477f
- candidiasis, 387f
- efectos secundarios, 369
- estomatotoxicidad
  - directa, 369
  - indirecta, 369
- lesiones en tratamiento de leucemia, 384, 385f
- mucositis, 386f
- Quiste(s)
- amigdalinoide, 96f, 97f
- braquial, 98, 98f
- clínica, 501
- del conducto nasopalatino, 400
  - histopatología, 403f
  - radiografía, 403f, 404f
- defecto óseo estático, 413
- radiografía, 417f, 418f
- dentífero, 393
  - histopatología, 395f
  - radiografía, 394f, 395f, 396f, 412f
- epiteliales de desarrollo, 400
- epiteliales inflamatorios, 408
- de erupción, 212, 213f, 394
  - histopatología, 213f
  - de erupción, 396f
- fisurarios, 400
- gingival del adulto, 212, 213f, 397
  - histopatología, 213f
- gingival de la infancia, 397
- glóbulo maxilar, 404
  - radiografía, 407f
- inflamatorios, 408
- lateral del cuello, 97f
- mandibular medio, 404
- de los maxilares, 393
  - clasificación, 393c
- nasolabial, 401
  - histopatología, 406f
  - radiografía, 405f, 406f
- no epiteliales, 410
- no odontogénicos, 400
- odontogénico glandular, 398
  - histopatología, 402f, 403f
  - radiografía, 401f, 402f
- óseo aneurismático, 410
  - histopatología, 414f
  - radiografía, 414f, 415f
- óseo solitario, 412

- radiografía, 415f, 416f
- palatino medio, 407, 408f
- radiografía, 408f
- paradental, 409
  - radiografía, 413f
- periodontal lateral, 398
  - histopatología, 399f
  - radiografía, 399f
- perlas de Epstein, 397
- queratoquiste, 394
  - histopatología, 397f, 398f
  - radiografía, 397f, 398f
- radicular, 408
  - radiografía, 409f, 410f, 411r
- ránula, 638f
- residual, 409
  - radiografía, 412f
- salival, 502f
- semiología, 636
- tirogloso, 98, 98f, 99f
- tratamiento, 501

## R

- Rabdomioma, 225, 226f
- Rabdomiosarcoma, 524f
- Radiografía panorámica, 112, 112f
- Radiografía transcraneana de la ATM, 113
- Radioterapia
  - efectos secundarios, 361, 362c
  - tratamiento, 365
- Rafe medio, 4
- Ragadías sifilíticas, 184
- Ránula, 200, 201f, 500, 501f
  - clínica, 501
  - tratamiento, 501
- Ras, 314
- Reacción en cadena de la polimerasa, Véase *PCR*
- Red-Sternberg, células de, 344
- Resonancia magnética
  - contraindicaciones, 123
  - nociones, 122
  - precisión del método, 123
  - trastornos craneomandibulares, 117, 117f, 118f, 119f, 120f, 121f, 122f
- Romberg, signo de, 182
- Roséola infantil, Véase *Herpes virus humano 6, exantema súbito 3*
- Roxitromicina, 247
- Rugas palatinas, 4
- Ruidos articulares, 108
- Russell, signo de, 601, 602f

## S

- Saliva
  - ácido hialurónico, 531, 531c
  - afecciones autoinmunes, 540, 542c
  - afecciones dermatológicas, 566
  - afecciones metabólicas, 565
  - afecciones microbianas, 568
  - afecciones virales, 557

## Saliva (Cont.)

- alteraciones cardíacas, 544
- alteraciones digestivas, 548
- alteraciones genéticas, 550
- alteraciones hormonales, 552
- alteraciones neurológicas y psicógenas, 550
- análisis, 528c
- antígeno carcinoembrionario, 570
- antiinflamatorios no esteroides, 531
- artificial, 577
- betabloqueantes, 545, 547f
- bomba Na+K+ATPasa, 528
- CA 125, 570
- calcio, 566
- calicreína, 534
- calmodulina, 531
- calprotectina, 532
- cáncer, 570
- captopril, 547
- carbamazepina, 532, 532c
- citocinas, 564
- clasificación de marcadores en líquido gingival, 559, 560c
- coca-etanol, 532
- cocaína, 532
- colagenasas, 533
- colágenos, 561
- complemento, 563
- dermatitis atópica, 566
- desoxipiridinolina, 565
- diabetes, 540
- en el diagnóstico, 527
- digitales, 548, 548c
- eicosanoides, 563, 564f
- elastasa, 562
- embarazo, 553, 554f, 555c
- enalapril, 547
- endotelina, 547
- endotoxinas, 561
- enfermedad de Addison, 552, 553f, 554f
- enfermedad de Graves, 541
- enfermedad de Parkinson, 551, 553c
- enfermedad periodontal, 559
- enfermedades psicógenas, 550
- enzimas bacterianas, 561
- enzimas de la degradación glucoproteicas, 562
- enzimas de destrucción de tejidos, 562
- enzimas leucocitarias, 562
- esofagitis, 548, 549f
- estradiol, 534
- estriol, 534
- estrona, 534
- etiología, 576
- extracción, 528c
- factor de crecimiento nervioso, 536
- factor de respuesta inmunológica, 563
- fibronectina, 533
- fibrosis quística, 565
- fosfatasa ácida, 565
- fosfatasa alcalina, 565
- fosfatos, 566
- función ovárica, 555, 556c
- función tiroidea, 556, 557c
- funciones, 576
- gonadotrofina coriónica, 570
- *Helicobacter pylori*, 549, 550c
- heroína, 533
- herpes simple, 559
- hidroxiprolina, 565
- 5-hidroxitriptamina, 536
- hiperplasia linfoides quística, 559
- hipertensión, 544
- HIV, 557, 558f
- hormonas, 533
- inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 546, 547c
- inmunoglobulinas, 563
- introducción, 527
- lactato, 535, 535c
- lactoferrina, 535, 563
- lesión linfocelular benigna, 559
- linfadenopatía parotídea, 559
- linfoma, 559
- líquido gingival, 559
- lisozima, 562
- litio, 536
- lupus eritematoso sistémico, 544, 545f, 546c
- marcadores de las células huésped, 562
- marcadores de placa microbiana, 561
- marcadores provenientes de tejidos dañados, 560
- melatonina, 533
- metabolitos, 561
- metales pesados, 536
- $\beta_2$  microglobulina, 531
- mieloperoxidasa, 563
- monitoreo de sustancias y drogas, 528
- neuropéptidos, 536
- nicotina, 537, 537c, 538c
- nitratos, 538
- nitritos, 538
- odontología legal, 570
- ovulación, 556, 556c
- paracetamol, 539
- parálisis de Bell, 550
- parálisis encefálicas, 550
- paratiroides, 557
- parótida, 566
- parotiditis infantil crónica recurrente, 569
- patologías glandulares HIV, 559
- péptido relacionado con el gen de la calcitonina, 536
- péptidos, 536
- piridinolina, 565
- prevalencia, 576
- progesterona, 534
- prolactina, 534
- propiedades físicas, 565
- proteasas, 562
- proteínas, 536, 566
- proteoglicanos, 560, 560c, 560f
- sarcoma de Kaposi, 559
- sialadenitis crónica recurrente, 568, 569c



- sialometría, 527
- sialoquímica, 527, 566
- síndrome de ardor bucal, 551, 551f, 552c
- síndrome de Cushing, 552
- síndrome de Down, 550
- síndrome Sicca, 559
- síndrome de Sjögren, 540, 541, 543c, 544c, 544f, 545c, 559
- sistema nervioso, 576
- sodio, 566
- submaxilar, 566
- sustancia P, 536
- sustancias, 540c
- tejido conectivo, 561
- tefilina, 539
- tiocianato, 539
- tiroiditis de Hashimoto, 541
- tiroxina, 534
- trastornos tiroideos, 540
- trauma, 550
- trazadores de recambio óseo, 564, 564c
- úlceras, 549
- variación de flujo, 527c
- xerostomía, 576
- enfermedades inmunológicas, 286
- en glándulas salivales, 493, 495f
- Sarcoma(s)
  - ameloblástico, 450
  - fibrosarcoma maxilar, 357f
  - de Kaposi, 229, 247, 358
    - agente causal, Véase *Herpesvirus humano 8, sarcoma de Kaposi 3*
  - saliva, 559
  - en SIDA, 248, 249f, 250f, 251f, 252
    - histopatología, 251f
    - tratamiento, 252
  - odontogénico, 450
  - de partes blandas, 353, 356f
    - clasificación, 354
    - estadificación, 355
    - supervivencia, 356c
- Schwannoma, Véase *Neurilenoma*
- Semimucosa labial
  - carcinoma, 319
  - examen clínico, 3, 3f
- Semiología, 1
- Sensibilidad, 105
- Seudomanchas, 154, 230
- blancas, 231
- Seudomembrana, 638
  - en citomegalovirus, 145
  - en estomatitis necrosante, 246, 639f
  - GUNA, 639f
  - en herpesvirus humano 1, 139, 140
- Seudogústos, 410
- Seudotumores en glándulas salivales, 499
- Sexta enfermedad, Véase *Herpesvirus humano 6, exantema súbito 3*
- Sialoadenitis
  - actinomicosis, 493
  - bacteriana aguda, 489f

- bacteriología, 490
- clínica, 490
- diagnóstico, 490
- epidemiología, 489
- patogenia, 488
- tratamiento, 490
- crónicas, 492f
  - específicas, 492
  - saliva, 568
- enfermedad por arañazo de gato, 493
- tuberculosis, 492
- Sialoadenitis viral aguda, 490
  - clínica, 491
  - diagnóstico, 491
  - epidemiología, 491
  - patogenia, 491
  - pronóstico, 491
  - tratamiento, 491
  - virología, 491
- Sialoadenosis
  - clínica, 501
  - histopatología, 501
  - tratamiento, 501
- Sialolitiasis, 486f, 487f
  - clínica, 485
  - fisiopatología, 485
  - imágenes, 487
  - tratamiento, 488
- Sialometaplasia necrosante
  - clínica, 499
  - histopatología, 499
  - tratamiento, 499
- SIDA
  - absidia, 235
  - actinomicosis, 246, 246f
  - angiomatosis bacilar, 247, 247f, 248f
    - histopatología, 247f
  - bacterianas, 242
  - banda eritematosa gingival, 242, 243f
  - candidiasis, 230, 230f, 231f, 232f
  - citomegalovirus, 239, 241f
  - clasificación de lesiones orales, 259c
  - convulsión, 249f
  - criptococosis, 233, 235f
  - efectos secundarios del tratamiento, 257
    - *Enterobacter cloacae*, 247
  - eritema polimorfo, 256
  - *Escherichia coli*, 247
  - estomatitis ulceronecrosante, 246, 246f
  - *Geotrichum candidum*, 235
  - gingivitis ulceronecrosante, 242, 244f
  - herpes zoster, 238, 238f, 239f
    - tratamiento, 238
  - herpesvirus humano 1
    - gingivostomatitis herpética primaria aguda, 236
    - herpes recidivante, 236
    - lesiones
      - amígdala, 237f
      - carrillo, 237f
      - comisurales, 237f

## SIDA (Cont.)

- labiales, 236f
- linguales, 237f
- palatinas, 237f
- tratamiento, 237
- herpesvirus humano 2, 238
- herpesvirus humano 6, 241
- herpesvirus humano 7, 241
- herpesvirus humano 8, 241
- hiperpigmentación melánica, 252, 254f
- histoplasmosis, 232, 233f, 234f, 235f
- ictericia, 256, 256f
- *Klebsiella pneumoniae*, 247, 248f
- linfoma no Hodgkin, 252, 252f, 253f
- histopatología, 252f
- manifestaciones orales, 229c
- micosis, 230
- molusco contagioso, 241, 243f
- mortierella, 235
- mucor, 235
- *Mycobacterium avium intracellulare*, 245, 245f
- neoplasias, 248
- nocardiosis, 246, 246f
- ojales y bolsillos mucosos, 257, 258f
- papilomavirus, 242f
- condilomas acuminados, 241
- hiperplasia epitelial focal, 241
- verrugas bulbares, 241
- paracoccidiodomicosis, 233
- parálisis facial, 249f
- *Penicillium marneffei*, 235
- periodontitis ulceronecrosante, 244, 244f, 245f
- precáncer, 293
- psoriasis, 256, 256f
- púrpura trombocitopénica inmunitaria, 252, 255f
- queratitis descamativa, 252
- *Rhizopus*, 235
- saliva, 557, 558c
- sarcoma de Kaposi, 248, 249f, 250f, 251f, 252
- histopatología, 251f
- tratamiento, 252
- en toxidermia ampollar, 256, 256f, 257f
- trastornos neurológicos, 248
- tuberculosis, 245, 245f
- ulceraciones aftosas recurrentes, 255, 256f
- virosis, 236
- Virus de Epstein Barr, 238
- leucoplasia oral vellosa, 238, 240f, 241f
- histopatología, 240f
- xerostomía, 252, 254f
- Sífilis foliculares, 179
- Sífilis
  - chancro, 179f
  - complejo primario, 178
  - adenopatía satélite, 178
  - chancro, 178
  - congénita, 183
  - precoz, 183
  - tardía, 184
  - estigmas, 184
  - incubación, 178

- laboratorio bioquímico, 43
- latente, 182
- tardía, 182
- temprana, 182
- lengua en pradera segada, 180f
- pápulas, 180f, 181f
- pápulas tardías, 182f
- períodos, 178
- precoz, 178
- tardía, 178
- benigna "goma", 183
- cardiovascular, 183
- neurosífilis, 182
- placas opalinas, 180f
- precáncer, 293, 307, 308f
- tratamiento, 184
- *Treponema pallidum*, 178
- benigna tardía, 183
- cardiovascular, 183

## Signo

- de Crowe, 218
- de Nikolsky, 269, 271
- de Oliver, 97
- de Romberg, 182
- de Russell, 601, 602f
- de Sisto, 184

## Síndrome(s)

- de Addison, 168, 171f
- saliva, 552
- de ardor bucal, 2, 587
- ácido alfa lipoico, 590
- clorazepam, 589
- conclusiones, 590
- diagnóstico, 589
- diagnóstico diferencial, 589
- epidemiología, 587
- etiología, 587
- introducción, 587
- localización, 588
- saliva, 551f, 552c
- trastornos del gusto, 588
- tratamiento, 589
- xerostomía, 587
- de Behçet, 283f
- en aftas, 265
- clasificación, 285c
- clínica, 283
- diagnóstico, 283
- tratamiento, 283
- clinicopatológico T periféricos, 351
- CREST, 281
- de Cushing, 552
- de Ehlers-Danlos
- clasificación, 288c
- clínica, 288
- tratamiento, 289
- de Goltz-Gorlin, 286
- clínica, 286
- tratamiento, 287
- de inmunodeficiencia adquirida, Véase SIDA
- linfomatosos especiales



- de Lyell, 256
- de Mikulicz, 493
- neoplasia endocrina múltiple, 220f
  - histopatología, 220f
  - de tipo 3, 219
- de Plummer-Vinson, 302, 302f
  - diagnóstico diferencial, 302
  - xerostomía, 302
- de Ramsay-Hunt, 141
- de Rendu-Osler-Weber, 201, 202f, 377f
- de Sjögren
  - aparato respiratorio, 496
  - audición, 496
  - características glandulares, 495
  - características genéticas, 498
  - clínica, 284
  - componente bucal, 495
  - componente ocular, 496
  - compromiso neuropsiquiátrico, 497
  - compromiso vascular, 496
  - diagnóstico, 285, 285c
  - diagnóstico diferencial, 497
  - enfermedades linfoproliferativas, 497
  - epidemiología, 284
  - etiopatogenia, 284
  - exámenes de laboratorio, 498
  - histología, 285
  - histopatología, 284f, 497, 498
  - inmunopatología, 498
  - laboratorio biquímico, 30
  - manifestaciones clínicas, 495
  - manifestaciones digestivas, 496
  - manifestaciones oculares, 285
  - manifestaciones bucales, 285
  - manifestaciones extraglandulares, 496
  - radiografía, 285f
  - en saliva, 540, 541, 543c, 544c, 544f, 545c, 559
  - secundario, 497
  - sialografía, 497
  - tracto urinario, 496
  - tratamiento, 285, 498
  - de Stevens-Johnson, 256
  - de Sturge-Weber-Dimitri-Krabbe, 201, 202f
- Sistema linfático
  - definición, 100
  - semiotécnica, 100
- Sisto, signo de, 184
- Streptococcus*, 177
- Sulfadiazina, 246
- Surcos, 636

## T

- Tabes dorsal, 182
- Talidomida
  - para aftas, 266
  - para SIDA, 256
  - para úlcera tuberculosa, 608
- Tatuaje
  - por amalgama, 204f, 299
  - histopatología, 204f

- por cono de plata, 205f
- por grafito, 205f, 299
- Técnica de Fish, 74
- Telangectasia hemorrágica hereditaria, 201
- Tiroiditis de Hashimoto, 541
- Tomografía computarizada, 114, 115f, 116f
- Tomografía en trastornos craneomandibulares, 114
- Toxoplasmosis, 47
- Traba mandibular, 108
- Trastornos craneomandibulares
  - casos clínicos, 125, 125f, 126f, 127f, 128f, 129f, 130f, 131f, 132f, 133f, 134f, 135f, 136f
  - clasificación, 108c
  - diagnóstico, 103, 109
    - elaboración, 110
    - electrónico, 124
    - analizadores del movimiento mandibular, 124
    - axiografía, 124
    - electromiografía de superficie, 124
    - sonografía, 124
  - examen clínico, 110
  - historia clínica, 109
  - precisión, 110
  - historia, 103
  - imágenes, 111
  - método biomédico, 108
  - método biopsicosocial, 108
  - método de diagnóstico, 105, 107e
  - prevalencia, 108
  - signos y síntomas, 107
- Treponema pallidum*, 178
- Treponema refringens*, Véase Angina de Vincent
- Tríada de Hutchinson, 184
- Trismus por radioterapia, 365
- Tubérculos
  - definición, 635
  - sífilis, 183
- Tuberculosis, 252
  - extrapulmonar, 186
  - en glándulas salivales, 492
    - histopatología, 493f
    - imágenes, 493f
  - histología, 188c
  - infección primaria, 186
  - adenopatía satélite, 186
  - chancro, 186
  - *Mycobacterium africanum*, 185
  - *Mycobacterium bovis*, 185
  - *Mycobacterium tuberculosis*, 185
  - pulmonar, 186
  - en SIDA, 245, 245f
  - úlcera, 187f
  - histopatología, 187f
  - vegetante, 187
  - verrugosa, 186
  - vías de contagio, 185
- Tumor(es) odontogénico(s)
  - adenomatoide, 434, 438f
  - radiografía, 438f, 439f, 440f
  - benignos, 421
  - carcinomas, 449

## Tumor(es) odontogénico(s) (Cont.)

- células claras, 428
- cementoblastoma benigno, 444
  - histopatología, 449f
  - radiografía, 448f, 450f
- dentinoma, 431
- epitelial calcificante, 424
  - histopatología, 430f
  - radiografía, 429f, 430f
- escamosos, 423
- fibroma ameloblástico, 430
  - histopatología, 431f
  - radiografía, 431f
- fibroma odontogénico, 441
  - histopatología, 444f
  - radiografía, 444f
- fibroodontoma ameloblástico, 434
  - histopatología, 437
  - radiografía, 437
- intraóseo primitivo, 450
- malignos, 449
- mixoma, 443
  - histopatología, 445f
  - radiografía, 445f, 446f, 447f
- neuroectodérmico melanótico de la infancia, 447
- odontameloblastoma, 434
- odontoma complejo, 432
  - histopatología, 434f
  - radiografía, 434f, 435f, 436f
- odontoma compuesto, 431
  - radiografía, 432f, 433f
- quiste odontogénico calcificante, 437
  - histopatología, 441f, 442f
  - radiografía, 441f

## Tumor(es)

- de cabeza, 331
- de células granulares, 221, 222f
  - histopatología, 222, 222f, 223
- de células de Merkel, 616, 617f
  - histopatología, 616, 617f, 618f
  - inmunohistoquímica, 616, 618f, 619f
- concepto semiológico, 637f
- de cuello, 98, 331
- definición, 636
- de embarazo, 193
- fibrohistiocíticos, 354c
- fibrosos, 354c
- gingival de células granulosas del recién nacido,

- lipomatosas, 354c
- mesenquimáticos pluripotenciales, 354c
- mesoteliales, 354c
- metastásicos, 357, 358
  - - histopatología, 358f
  - - óseos, 454
  - - - radiografía, 456f, 457f, 458f
- de mieloplasmas, 207
- mixto maligno, 519
- del músculo esquelético, 354c
- del músculo liso, 354c
- neurales, 354c

- neuroectodérmico melanótico de la infancia, 451f
- histopatología, 451f, 452f, 453f
- no odontogénicos, 421
- malignos, 450
- odontogénicos, 421, Véase también *Tumor odontogénico*
- óseos y cartilaginosos extraesqueléticos, 354c
- paragangliónicos, 354c
- perivascularles, 354c
- de Pindborg periférico, 630
- histopatología, 631f, 632f, 633f
- imagen, 631f, 632f, 633f
- sinoviales, 354c
- de vasos sanguíneos y linfáticos, 354c
- de Warthing, 510
- histopatología, 512, 512f
- tratamiento, 512

## U

## Úlcera(s)

- en cáncer, 318, 319
- en carcinoma de lengua, 324
- en carcinoma de la superficie mucosa de las mejillas, 320
- definición, 638
- digestivas, 168
- faciales, 167
- en histoplasmosis, 172
- en leishmaniasis, 190
- palatinas
- - en criptococosis, 235f
- - en histoplasmosis, 233f
- paracoccidiodomicosis, 167
- en radioterapia, 364f
- traumática crónica, 299, 300f
- - diagnóstico diferencial, 299
- - histopatología, 300f
- traumática de lengua, 639f
- tuberculosa, 186, 245, 245f, 608, 609

## Ulceraciones

- blastomycosis, 638f
  - citomegalovirus, 145
  - definición, 638
  - queritis crónica actínica, 300
  - en toxidermia ampollar, 256
- Úlceraciones aftosas recurrentes, 261
- drogadicción, 599f
  - mayores, 255
  - menores, 255
  - en SIDA, 255, 256f
  - tratamiento, 255

## V

## Valaciclovir

- para herpes zoster, 238
  - para herpesvirus humano 1, 238
- Valor de predicción negativo, 106
- Valor de predicción positivo, 105
- Varicela, 140
- Varicela zoster, 140



Varicosidades linguales, 201, 202f

Vegetaciones

- en candidiasis hiperplásica, 157
- condiloma, 636f
- definición, 635
- en leishmaniasis, 190
- líquen atípico, 304
- sífilis, 181
- en tuberculosis, 186

Verruga(s)

- anogenital, 195
- filiforme en lengua, 197f
- húmeda, 195
- en labio, 197f
  - histopatología, 197f
- en papilomavirus, 150, 195, 241
- pápula, 636f
- en tuberculosis, 186
- vulgares, 150

Verrugosidad, 635

- lesión por HPV, 637f

Vesículas, 139, 635, 636

- fibrosis submucosa oral, 307
- herpes simple, 637f
- en herpes varicela-zoster, 238
- herpesvirus humano 1, 139, 236
- en herpesvirus humano 3, 140

Vincent, angina de, 27

Virosis, introducción, 137

Virus

- clasificación, 138c
- definición, 137
- de Epstein-Barr, 143, 343, 353
- estructura, 137c
- familia Herpesviridae, 137, 138c

- infección, 137

- etapas, 137

Vitamina B para ulceraciones aftosas recurrentes, 255

Vitropresión, 7, 7f, 8f, 240

## W

Warthin-Starry, 247

## X

Xenotrasplante, 610

Xeroderma pigmentoso, 293, 307, 309f

Xerostomía

- clorato potásico, 577
- consecuencias, 577
- en dermatomiositis, 282
- en diabetes, 576, 583
- diagnóstico, 576
- en drogadicción, 597
- en esclerodermia, 281
- estrés, 576
- etiopatogenia, 576
- fármacos causantes, 576
- introducción, 575
- pilocarpina, 577
- en radioterapia, 362
- saliva, 576
- saliva artificial, 577
- en SIDA, 252
- síndrome de ardor bucal, 587
- síndrome de Sjögren, 284
- tratamiento, 577

## Y

Yodopovidona en estomatitis ulceronecrosante, 185

Ceccotti • Sforza  
Carzoglio • Luberti • Flichman



## El Diagnóstico en Clínica Estomatológica

El paciente llega a la consulta clínica en estomatología con la ansiedad propia de quien busca una solución a su padecimiento. En este contexto, el profesional debe alcanzar la meta del diagnóstico correcto mediante la aplicación de sus conocimientos, su experiencia y su criterio clínico.

Tanto el estudiante como el profesional encontrarán en este libro un instrumento valioso para recorrer y comprender, de manera ágil y simple, el mundo de los signos y los síntomas en estomatología.

Las más de 1500 fotografías clínicas, el diagnóstico por imágenes a través de técnicas odontológicas convencionales, a las que se suman la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, y la completa descripción de la anatomía patológica, ayudarán al lector a aprender a diagnosticar la enfermedad y a tomar una decisión sobre su tratamiento.

Otro aspecto destacado es la inclusión de temas como el síndrome de ardor bucal; la saliva como método de diagnóstico; las manifestaciones orales por la adición a drogas y por trastornos de la alimentación; los síntomas de consulta frecuente como la halitosis, la xerostomía y la hipersialia; las manifestaciones orales en el paciente diabético; la inmunohistoquímica en el diagnóstico de las lesiones orales y un capítulo de misceláneas con casos clínicos infrecuentes.

Por todas estas características *El Diagnóstico en Clínica Estomatológica* será el libro de consulta obligado en el consultorio de odontólogos, médicos clínicos, otorrinolaringólogos, dermatólogos y gastroenterólogos.

ISBN-10: 950-06-0338-1

ISBN-13: 978-950-0338-6

EAN: 9789500603386



9 789500 603386

EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**