



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

LEUCOPLASIA VERRUGOSA PROLIFERATIVA Y  
APLICACIÓN DE CRIOTERAPIA COMO PARTE DEL  
TRATAMIENTO.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
PRESENTAN :  
JOSÉ CRUZ MATEOS GONZÁLEZ  
ROSALÍA VÁZQUEZ MACEDO

DIRECTOR DE TESIS: C.M.F. PATRICIA PÉREZ RÍOS

ASESOR: C.D. MA. CLEMENTINA SOTO SÁMANO



MÉXICO, D.F.

FES ZARAGOZA



CIRUJANO  
DENTISTA

ABRIL 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Gracias te doy Dios por dejarme existir y hacer realidad mis retos,  
por darme a mis padres que en mí ellos se reflejan,  
mi Padre por su coraje y fortaleza  
y mi Madre por su entusiasmo y bondad.*

*Gracias Dios por mis hermanos que creen en mí  
y que sé que con ellos siempre contaré.*

*Gracias te doy Dios por poner en mi camino  
aquella compañera de escuela  
en la que siempre encontré motivación  
y aún más gracias por permitirme ser  
su compañero de vida.*

*Pero aún más te doy gracias  
por mandarnos ese angelito protector,  
que nos da fuerza en las buenas y en las malas,  
siendo nuestra mayor motivación,  
ese corazoncito agradable a la que yo llamo hija.*

*A la memoria de aquella profesora de gran ética que confió en mí y espero nunca defraudar.  
Donde quiera que se encuentre Profa. Luisa González Andrade mi Madre.*

*A DIOS.*

*Por darme la vida y permitirme disfrutar esta experiencia, cumpliendo uno de mis más anhelados sueños.*

*A MI HIJA.*

*Por que eres mi mayor motivación y mi razón de vivir, y al ver tu carita y tu sonrisa me da fortaleza para seguir adelante, te amo.*

*A MI ESPOSO.*

*Por compartir tantas cosas, entre ellas ésta tesis, por ser tolerante y motivarme a seguir adelante, por tu espíritu de superación, por ese amor y entusiasmo hacia la vida, te admiro y te amo.*

*A MIS PADRES.*

*Por ser parte de su vida y darme la oportunidad de superarme, motivándome día a día, por ese apoyo incondicional y el amor demostrado, los admiro y les doy infinitamente las gracias, sintiéndome orgullosa y feliz de tener unos padres como ustedes, los amo y que Dios los bendiga.*

*A MIS HERMANOS.*

*Por el apoyo y el ánimo que me brindaron para seguir adelante, deseando lo mejor de la vida para ustedes y que luchen siempre por alcanzar sus sueños, los quiero mucho.*

*Agradecemos su colaboración para la realización de ésta tesis a nuestra Directora C.M.F. Patricia Pérez Ríos y nuestra Asesora C.D. Ma. Clementina Soto Sámano, por confiar en nosotros, por el tiempo dedicado y los conocimientos aportados, pero sobre todo por su sencillez y espíritu humanista.*

*A nuestros sinodales por sus comentarios, sugerencias y atención prestada.*

*A la FES Zaragoza-UNAM por tener sus puertas abiertas en todo momento.*

*A nuestros maestros por su enseñanza y por transmitirnos sus experiencias en el ámbito profesional.*

*Al posgrado de Patología bucal de la UNAM así como al servicio de Patología del Hospital General de México, O.D., por la atención prestada.*

*Al C. Agustín Murguía, Jefe de la Unidad Departamental de Relaciones Laborales y Prestaciones en la Delegación de Tláhuac, por brindarnos todas las facilidades en nuestro trabajo para realizar ésta tesis.*

*A nuestros compañeros que pusieron ese granito de arena para hacer más ameno el ambiente escolar.*

*A los pacientes en general, que nos ayudaron en nuestra formación académica.*

*A todos aquellos que hicieron posible este sueño hecho realidad*

## ÍNDICE

Introducción .....	1
Justificación .....	3
Marco teórico .....	6-41
Objetivo .....	42
Recursos .....	43
Cronograma de actividades .....	44
Conclusiones .....	45
Referencias bibliográficas.....	46-51

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado incremento en las cifras de enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas el cáncer, debido a la presencia de factores causales complejos que descontrolan los mecanismos reguladores del crecimiento celular.

La cavidad bucal no escapa a este fenómeno, en virtud de que en ella se producen diversas alteraciones por las constantes agresiones en el ámbito físico, químico y biológico que tiene la mucosa bucal.

En este aspecto podemos mencionar que se pueden presentar lesiones benignas y premalignas, existiendo algunas de alto riesgo que sufren transformación maligna, dentro de este tipo se encuentra la *Leucoplasia Verrugosa Proliferativa*, de etiología desconocida que se comporta de una manera más agresiva que otros tipos de leucoplasia, su progresión va de una simple queratosis localizada a carcinoma de células escamosas.

Esta alteración es de lento crecimiento; sin embargo su diagnóstico temprano es difícil, debido a su carácter inocuo inicial, los pacientes no siempre tienen como antecedente el consumo de tabaco, pero si la ingesta de irritantes como bebidas calientes, chile, entre otros.

La detección y tratamiento de las lesiones precancerosas interrumpe la evolución a carcinomas invasores; pero uno de los inconvenientes

en la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa es realizar su diagnóstico, por lo consiguiente los tratamientos son poco satisfactorios.

En este sentido es importante mencionar que la localización de esta y otras lesiones en una zona de tan fácil exploración, como es la cavidad bucal, no deberían pasar desapercibidas, pero, esto no ocurre así, los resultados decepcionantes de tratamientos probablemente se debe a las características inherentes de la propia lesión, la falta de información sobre la enfermedad y el desconocimiento de muchos profesionales sobre lesiones altamente malignas como lo es la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa.

En relación a lo anterior consideramos que la aplicación de crioterapia, procedimiento que consiste en la aplicación de nitrógeno líquido, en spray, en la zona afectada, causa una destrucción local de tejido de forma eficaz y controlada, puede ser utilizado como tratamiento inicial, teniendo como ventaja que si se aplica de forma adecuada se obtienen resultados satisfactorios.

Por lo tanto consideramos conveniente manejar en la siguiente revisión bibliográfica la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa así como la crioterapia como alternativa de tratamiento de esta patología.



## JUSTIFICACIÓN.

Dentro de las lesiones orales que se deben tomar en cuenta por su alto riesgo de desarrollar malignidad se incluyen la leucoplasia, eritroplasia y liquen plano, estas lesiones son comunes y necesitan considerarse cuidadosamente, dado que son propensas a un cambio maligno.

La revisión bibliográfica realizada es en base a un tipo de leucoplasia no homogénea que por sus características enigmáticas pudiera pasar desapercibida, es un tipo único de leucoplasia oral, que progresa de una hiperqueratosis localizada a una lesión multifocal extensa, se comporta de forma agresiva con alta velocidad de recurrencia y un alto riesgo de transformación maligna, denominada leucoplasia verrugosa proliferativa.

Este tipo de leucoplasia es más común en mujeres de edad avanzada y puede o no ser asociada con el consumo de tabaco y alcohol, su etiología es desconocida y su curso histopatológico presenta un amplio espectro que oscila desde la forma más leve de hiperqueratosis progresando hasta carcinoma de células escamosas.

Actualmente no hay un método confiable para identificar que lesiones llegarán a ser malignas, pero como auxiliar de diagnóstico es necesario múltiples biopsias y mantener una correlación clínico patológica.

En este aspecto es importante mencionar que será primordial el detectar esta patología antes de que tienda a malignizarse.

Cabe mencionar que el tratamiento es extremadamente difícil con frecuente recurrencia de las lesiones, pero se incluyen cirugía, láser, radioterapia, quimioterapia y crioterapia, desafortunadamente el pronóstico es poco alentador

debido a la naturaleza multifocal de esta enfermedad, sin embargo es esencial el seguimiento cuidadoso del paciente.

Debido a que el espectro de la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa inicia como una leucoplasia simple, el empleo de la crioterapia como tratamiento inicial podría ser una buena opción para retrasar el desarrollo de carcinoma de células escamosas, pero hay que tomar en cuenta que la intervención controlada y el seguimiento cuidadoso debe ser a largo plazo.<sup>1,2,3,4</sup>

Por otro lado es conveniente destacar el fundamento físico y biológico para el uso de gases que producen un descenso de la temperatura del tejido provocando muerte celular a  $-20^{\circ}\text{C}$  aunque en lesiones premalignas y malignas se recomienda  $-50^{\circ}\text{C}$ , de esta forma podemos definir que la crioterapia es un procedimiento que consiste en la aplicación de frío a muy bajas temperaturas directa o indirectamente, causando una destrucción local de tejido de forma eficaz y controlada.

La crioterapia puede ser un tratamiento eficaz en una gran variedad de lesiones mucocutáneas y cutáneas, en lesiones benignas y premalignas, así como un método de control en lesiones malignas.

Sus ventajas son diversas tanto para el paciente como para el médico, resaltando que su costo no es elevado, las técnicas son sencillas de realizar con previo adiestramiento, molestias mínimas en su aplicación, y que se puede realizar normalmente en la consulta del médico, en una sala de servicios comunes o en caso necesario en el domicilio del paciente.

Por las características físico-químicas, el nitrógeno líquido es el criógeno de elección. El que menos temperatura alcanza ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) y es por lo tanto el más eficaz.<sup>5</sup>

Finalmente cabe mencionar que en la actualidad en nuestro país los estudios de investigaciones en relación a la crioterapia aplicada en cavidad bucodental son escasos, por tal motivo al realizar la pasantía en la Clínica de Estomatología del área de Dermatología del Hospital General de México O.D., y ser capacitados en el manejo de este tratamiento , surgió la inquietud de revisar ampliamente este tema para mostrar e incentivar a los Cirujanos Dentistas para que profundicen sus conocimientos en ésta área, ya que como profesionales de la salud tenemos el compromiso de poder detectar patologías de este tipo y canalizar a los servicios adecuados para su atención con lo que con seguridad estamos ofreciendo una mejor expectativa de vida a estos pacientes.

## MARCO TEÓRICO.

La importancia del estudio minucioso de lesiones premalignas de la cavidad bucal se justifica por la alta tasa de mortalidad que provoca el cáncer bucal 50-60% posterior a su diagnóstico y tratamiento.

Es muy común que Cirujanos Dentistas con larga experiencia, mencionen que nunca atendieron en su consultorio a pacientes con cáncer bucal, no obstante, es muy posible, que en alguna oportunidad hayan pasado por los consultorios pacientes con cáncer en sus diferentes estadios evolutivos y que estos no fueron detectados. En nuestro país, los registros de cáncer bucal no se publican con frecuencia y se supone que el sistema no está totalmente organizado, ya que es muy posible que muchos casos no sean informados, o sólo se registre la defunción por cáncer oral, de esta manera no se puede saber con exactitud la prevalencia de las enfermedades que desarrollan malignidad.

Cada área geográfica del mundo, cada país tiene sus propias estadísticas, con mayor o menor aproximación a la realidad, lo cierto es que las enfermedades que desarrollan malignidad son competencia del cirujano dentista en cuanto al diagnóstico precoz, por esta razón, debe conocerse las características clínicas en sus diferentes etapas evolutivas, practicar un correcto diagnóstico diferencial y utilizar los métodos de diagnóstico para confirmar ó descartar la presencia de cáncer como biopsia, citología, etc., pero fundamentalmente deberá saber derivar a tiempo a los servicios que corresponden, más allá de la especialidad que practique, para no ejercer la iatrogenia que aunque muchas veces involuntaria, jamás es justificada.<sup>6</sup>

En relación con lo anterior en el año de 1870 Paget consideró las lesiones blancas de la cavidad bucal como precancerosas, posteriormente Schwimmer en 1877 uso

por primera vez el término leucoplasia<sup>7</sup> y en 1936 McCarthy describió características microscópicas de las leucoplasias bucales.<sup>8,9</sup>

En 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Centro para Lesiones Orales Precancerosas propuso que la **leucoplasia** es definida como una placa blanca de la mucosa oral que no puede ser diagnosticada clínica o histológicamente como ninguna otra enfermedad, por esta definición se considera como una enfermedad mucosa, relativamente común.<sup>10,11</sup>

En 1983 se celebró en Malmo, Suecia, el Seminario Internacional sobre Leucoplasia Oral y Lesiones asociadas relacionadas con los hábitos tabáquicos y se decidió excluir del término Leucoplasia aquellas lesiones en las que fuera posible determinar el agente etiológico a excepción de las causadas por consumo de tabaco. Así quedan definidas entonces, como **placas blancas que no pueden ser caracterizadas clínica ni histológicamente como ninguna otra enfermedad y que no están asociadas a ningún agente etiológico físico o químico a excepción del tabaco.**

Por otro lado debe recordarse que Leucoplasia y cáncer pueden ocurrir simultáneamente por lo que todas las lesiones que presenten características clínicas que semejen una lesión de cualquiera de estas dos alteraciones, deben ser diagnosticadas por medio de biopsia.<sup>12,13</sup>

En este aspecto es importante mencionar que la Organización Mundial de la Salud incluye como **lesiones precancerosas:**

1. **Leucoplasia**
2. Eritroplasia
3. Liquen

---

4. Fibrosis submucosa.<sup>14,15</sup>

En el año de 1993 Scully propone una nueva clasificación:

❖ **Lesiones precancerosas**

1. **Leucoplasia**
2. Eritroplasia
3. Queilitis actínica
4. Liquen plano oral
5. Lupus eritematoso discoide.



**Leucoplasia simple:** lesión de vientre lingual, homogénea, blanca y bien demarcada de la mucosa normal adyacente.

Imagen tomada de: Neville A, Damin L, Allen B, Bouquet R. Oral and maxilofacial pathology.<sup>13</sup>

En relación con lo anterior la Leucoplasia es considerada una lesión precancerosa y es importante conocer sus variedades, tomando en cuenta que existen múltiples clasificaciones, hemos adoptado la de Van der Waal por ser la más aceptada universalmente, dividiéndolas en:

**A. Homogéneas:** son placas blancas, bien delimitadas de la mucosa adyacente normal.

**B. No homogéneas:** son placas blancas con áreas rojas o con formaciones nodulares o verrugosas, tienen mayores cambios displásicos que las formas homogéneas, siendo su clasificación en:

- *Moteadas:* generalmente asociada con *candida*, ésta transforma una leucoplasia homogénea en una moteada, con áreas rojas o atróficas.
- *Verrugosas:* el aspecto más controversial reside en este grupo, que se manifiestan como proliferaciones epiteliales blancas, de aspecto filiforme.
- *Nodulares:* indica una lesión mixta roja y blanca en la que están diseminados pequeños nódulos queratósicos en una placa atrófica o eritroplásica de mucosa.

De lo dicho anteriormente, se desprende que algunos hechos clínicos e histopatológicos conllevan apareado un incremento de riesgo de transformación maligna, por lo tanto profundizaremos en el tipo mas controversial de leucoplasia, siendo esta la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa .<sup>16,17, 18,19</sup>

Este tipo de lesión fue descrita en 1985 por Hansen “et al” como una forma única de leucoplasia oral, definiéndola de la siguiente manera:

**Leucoplasia** porque se origina por placas blancas, queratósicas, histológicamente con hiperqueratosis simple sin displasia, **Verrugosa** porque después de un tiempo son lesiones verrugosas, exofíticas y queratósicas, **Proliferativa** porque la enfermedad aunque es de crecimiento lento, es persistente, progresiva y multifocal.<sup>10</sup>



**Leucoplasia verrugosa** en mucosa yugal izquierda  
y dorso de lengua.

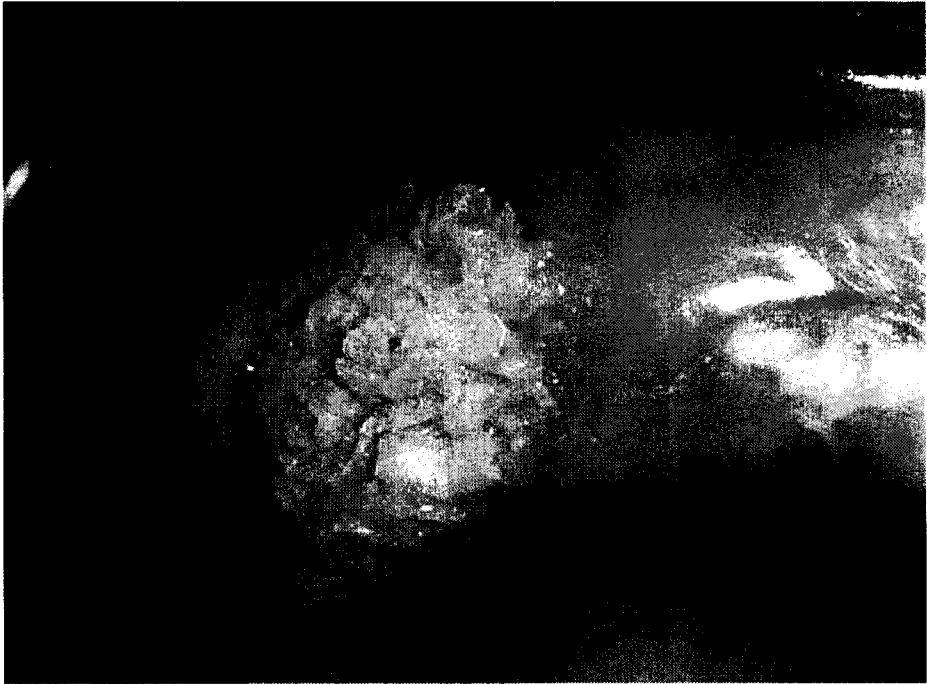
Imagen tomada de: Borghelli RF. Temas de patología bucal clínica.<sup>4</sup>

Por lo anterior, podemos concluir que la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa es una forma especial de leucoplasia de origen desconocido, multifocal, progresiva, persistente y recurrente a pesar de múltiples tratamientos, con alta transformación maligna casi del 100%.<sup>20,21</sup>

En este sentido es importante mencionar los antecedentes de esta patología reportándose que en 1976, Silverman, Gorsky y Lozada identificaron una forma agresiva de leucoplasia que inicialmente se presenta como una hiperqueratosis



simple pero eventualmente progresaba a Carcinoma de células escamosas con alto índice de mortalidad<sup>22</sup> y en 1985 Hansen, Olsen y Silverman describen por primera vez la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa , reconocida como una forma agresiva de leucoplasia con potencial para la transformación maligna.<sup>23</sup>



**Leucoplasia verrugosa:** lesión papilar exofítica del reborde alveolar antero-superior, histológicamente revela un carcinoma de células escamosas bien diferenciado.

Imagen tomada de: Neville A, Damin L, Allen B, Bouquet R.  
Oral and maxilofacial pathology.<sup>13</sup>

A continuación se describen algunas características generales de esta patología:

- ✚ La *Leucoplasia Verrugosa Proliferativa* afecta de preferencia a pacientes del sexo femenino en razón de 4:1.
- ✚ Se presenta a partir de la quinta década de la vida, con promedio de 70 años de edad.<sup>20</sup>
- ✚ Tiene la proporción de casi un 100 % para transformación maligna, en un periodo largo. desarrollando cáncer en cualquier sitio de la lesión con un seguimiento arriba de 20 años con promedio de 6 años.
- ✚ Entre el 70 y el 87% de los pacientes desarrollaran carcinoma de células escamosas en uno o más sitios de la lesión.<sup>23</sup>
- ✚ Por otro lado es conveniente mencionar que mientras la mayoría de los casos de carcinoma de células escamosas ocurre entre hombres con antecedentes de consumo de cigarro, el carcinoma de células escamosas asociado a *Leucoplasia Verrugosa Proliferativa*, ocurre a menudo entre mujeres de la tercera edad quienes no siempre tienen historia de uso del tabaco . Se sugiere que la patogénesis del carcinoma de células escamosas que ocurre en pacientes con *Leucoplasia Verrugosa Proliferativa* pueda ser diferente del cáncer no asociado a esta patología.  
24,25,26
- ✚ Múltiples sitios intrabucales son involucrados; los más comunes son la mucosa bucal en mujeres y la lengua en los hombres<sup>23</sup>
- ✚ Los pacientes desarrollan carcinoma de células escamosas en un sitio de *Leucoplasia Verrugosa Proliferativa*, más frecuente en encía y lengua.

- ✚ Sin embargo otros sitios pueden estar afectados por Leucoplasia Verrugosa Proliferativa: mucosa bucal, encía, lengua, piso de boca, paladar, labios, entre otros.

En cuanto a su etiología poco se sabe sobre ésta enfermedad, debido al amplio espectro en la apariencia de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, a la historia natural y a los reportes histopatológicos, parece lógico creer que es una enfermedad multifactorial <sup>27,28</sup> además el fumar y la presencia de *candida* no han mostrado influencia en ocurrencia o progresión de esta enfermedad, sin embargo, se ha sospechado la participación viral, específicamente del virus del papiloma humano principalmente el serotipo 16, por lo menos como cofactor., además aunado a la transformación maligna, se ha descrito la presencia del antioncogen P53 mutante ó natural, asociado al VPH. <sup>20,29</sup>

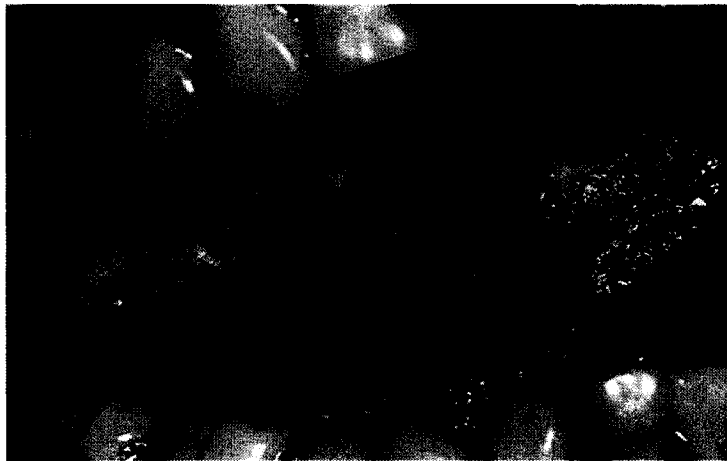
El cuadro clínico de la leucoplasia verrugosa proliferativa se comporta de una manera mas agresiva que otras leucoplasias, su agresividad no solamente se relaciona a una alta velocidad de recurrencia sino a un alto nivel de progresión pasando de una hiperqueratosis simple localizada a leucoplasia simple, hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso, y el convencional carcinoma de células escamosas <sup>23</sup>

La Leucoplasia Verrugosa Proliferativa inicia como una hiperqueratosis simple pero luego se extiende y es multifocal por varios periodos de tiempo. Las lesiones son de crecimiento lento, persistentes e irreversibles y frecuentemente desarrollan componentes eritematosos. Algunas áreas más tarde llegan a ser exófticas y verrugosas y se transforman a lesiones que son clínica y microscópicamente idénticas a Carcinoma verrugoso y/o Carcinoma de células escamosas en adición son resistentes a todo tipo de tratamiento. <sup>10</sup>



Manifestación tardía de la LVP, con áreas focales de eritroplasia.

Imagen tomada de: Neville A, Damin L, Allen B, Bouquet R.  
Oral and maxilofacial pathology. <sup>13</sup>



**Leucoplasia verrugosa proliferativa:** lesión larga, difusa y corrugada de la zona dorsal, ventral y borde lateral de lengua, así como mucosa yugal derecha. Algunos pacientes muestran una placa extensa, densa, corrugada y fisurada.

Imágenes tomadas de: Neville A, Damin L, Allen B, Bouquet R. Oral and maxilofacial pathology.<sup>13</sup>

La Leucoplasia Verrugosa Proliferativa difiere de formas más comunes de leucoplasia en su epidemiología, presentación clínica, variables histológicas y pronóstico<sup>22</sup>, a continuación se indica en forma general, las diferencias de una leucoplasia simple con respecto a la leucoplasia verrugosa proliferativa.

<b><i>Leucoplasia simple</i></b>	<b><i>Leucoplasia verrugosa proliferativa</i></b>
Común	Rara
Hombres > Mujeres(2:1)	Mujeres > hombres (4:1)
Se asocia con uso de tabaco y alcohol	Baja correlación con tabaco y alcohol
Moderado índice de transformación maligna (3-25%)	Alto índice de transformación maligna (70-87 %)
Moderada mortalidad.	Alta mortalidad.

El aspecto normal de la mucosa de cada región bucal dependerá del grosor y número de estratos celulares, así como de la vascularidad de la zona, de tal manera que las variaciones a la normalidad dependerán de lo que sea normal o típico en cada región bucal específica.<sup>30</sup>

La Leucoplasia Verrugosa Proliferativa se caracteriza por una variedad de apariencias histopatológicas que pueden ir desde una hiperqueratosis benigna, pasar por displasia epitelial a verrugoso o carcinoma de células escamosas.

En el estudio realizado por Hansen "et al" sugirieron 10 estados histológicos en la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa que iba desde mucosa normal, leucoplasia clínica, Hiperplasia verrugosa, Carcinoma Verrugoso, Carcinoma papilar de células escamosas y Carcinoma de células escamosas pobre, moderado o bien diferenciado, existen también etapas ó fases entre éstas lesiones.<sup>23</sup>

Por lo que respecta a la histología de esta patología, a continuación se describen los estados histológicos de la misma, teniendo presente que la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa a pesar de que puede cursar por todos estos grados y al momento de realizar una biopsia e indicar aparente normalidad repentinamente puede malignizarse, lo anterior puede ser un obstáculo para un diagnóstico temprano, por lo tanto hacemos énfasis en que puede tener cualquiera de éstas apariencias durante su curso.

**Grado 0:** Representa mucosa oral normal.

**Grado 1:** Resultados patológicos de malignización mínima.

**Grado 2:** Consistía de una simple hiperqueratosis con mínima ó nula displasia.

**Grado 3:** Etapa de transición hacia el siguiente grado.

**Grado 4:** Sin embargo, cuando la leucoplasia exhibía proliferación exofítica papilar de epitelio escamoso, se daba este grado. Aquí no hay evidencia de invasión y el epitelio hiperqueratósico presenta poca ó nula displasia. Es indistinguible de Hiperplasia verrugosa.

**Grado 5:** Etapa de transición hacia el siguiente grado.

**Grado 6:** Es una proliferación exofítica papilar de epitelio escamoso usualmente con hiperqueratosis y poca ó nula displasia. Sin embargo hay en adición un pequeño crecimiento de epitelio escamoso bien diferenciado general, con membrana basal intacta. Hay invasión de lámina propia, la cuál en algunos casos se extiende a glándulas salivales menores y músculo esquelético. En áreas de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa el grado no puede ser diferenciado histológicamente de carcinoma verrugoso.

**Grado 7:** Etapa de transición hacia el siguiente grado.

**Grado 8:** Existe crecimiento invasivo exófitico de epitelio escamoso bien diferenciado con formación de queratina y displasia mínima. La invasión del epitelio es mínima y hay un poco de cambio en la membrana basal. Histológicamente el crecimiento se parece a carcinoma de células escamosas papilares.

**Grado 9:** Etapa de transición hacia el siguiente grado.

**Grado 10:** Se caracteriza por pérdida de cohesión de moderada a pobre diferenciación de células tumorales. Hay moderada ó severa displasia y la formación de queratina fue mínima o ausente. Las células tumorales fueron infiltradas e indistinguibles de una moderada a pobre diferenciación de carcinoma de células escamosas.<sup>10</sup>

## PROLIFERATIVE VERRUCOUS LEUKOPLAKIA

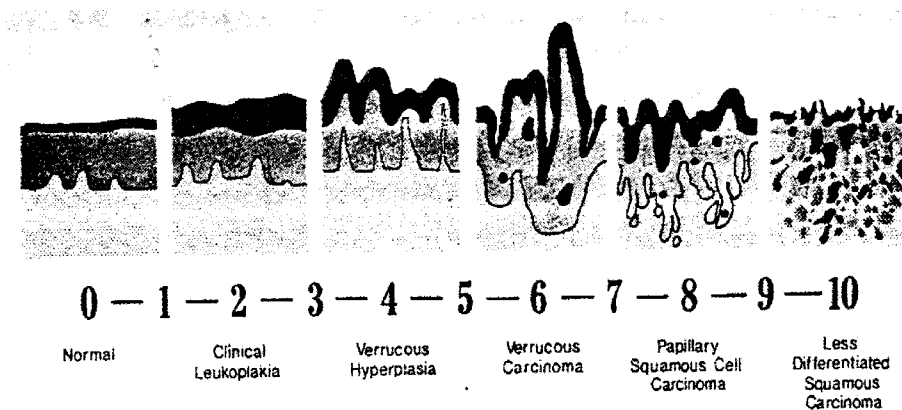


Diagrama que muestra las etapas histológicas por las que pasa la leucoplasia verrugosa proliferativa

Imagen tomada de: Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Oral pathology.<sup>10</sup>



Se ha reducido el número de fases histológicas a cuatro con los intermedios: la leucoplasia clínica sin displasia, hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso y el convencional carcinoma de células escamosas. Se ha omitido el carcinoma papilar de células escamosas. El diagrama que ilustra el carcinoma papilar de células escamosas por Hansen no es el que se considera en la vida como carcinoma papilar. Además la orofaringe, no la cavidad oral, es el sitio usual de carcinoma papilar de células escamosas del tracto digestivo superior de los carcinomas celulares.<sup>22</sup>

Por lo que respecta al diagnóstico, es difícil emitirlo en las primeras etapas de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, porque en las hiperqueratosis simples no podríamos distinguir las que pudieran ser reversibles o tratables de aquellas que actualmente son las primeras etapas de la persistente e irreversible Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, hasta que se declara multifocal, persistente y otras características clínicas es cuando el médico sospecha la naturaleza verdadera de la hiperqueratosis del paciente, por lo tanto este diagnóstico es hecho retrospectivamente<sup>31</sup> y mediante la correlación de resultados clínicos y microscópicos, siendo útil para este diagnóstico:<sup>32</sup>

- *Múltiples biopsias:* ya que las características histológicas se relacionan con el curso clínicamente progresivo. El sitio de la biopsia depende del juicio clínico y variables como: componentes eritematosos, induración, ulceración y positividad a la reacción de azul de toluidina, repetidas biopsias deben ser obtenidas.<sup>27</sup>

Una vez obtenida la biopsia, el factor que más intensamente condiciona el tratamiento y el pronóstico es el resultado histopatológico del cual interesará la ausencia o presencia de displasia<sup>12,33</sup>

- *Análisis citométrico de flujo:* pudiera ser una posible ayuda en el reconocimiento temprano de la LVP y podría habilitar la terapia agresiva.<sup>34</sup>
- *Técnicas de tinción vitales:* ayudan a menudo a acelerar biopsias, diagnósticos y tratamientos.

Las más usadas son el Azul de Toluidina y el Lugol. El azul de toluidina es un tinte metacromático del grupo del thiazine que se ha usado eficazmente como un tinte nuclear debido a su entrelazamiento con ADN. En el vivo ha sido asociado con el reconocimiento temprano de carcinomas escamoso orales asintomático.

La utilidad o fiabilidad de la tinción de azul de toluidina es vinculada en tejidos que han sufrido o han demostrado cambios malignos o displasias. El 91 por ciento de exactitud global de la tinción de azul de toluidina apoya su uso clínico, así como para ayudar al medico a escoger los sitios de las biopsias. La mayoría de las displasias y el tejido maligno presente en la superficie de la mucosa tiñe de azul, la captación del tinte ayuda también en la evaluación marcando los márgenes de la lesión. Además el azul de toluidina ligado en el epitelio no interfiere con la interpretación histológica.<sup>35</sup>

Falsos positivos con el azul de toluidina pueden resultar por mecanismos de retención del colorante en zonas inflamadas, papilas filiformes, úlceras traumáticas, placa dental, surco gingival y áreas con superficies debridadas o exfoliadas. Por lo tanto, los elementos inflamatorios deben ser eliminados previamente. La experiencia ha demostrado el juicio clínico basado en que el examen bucal cuidadoso es el procedimiento mas crítico e importante, el uso de la tinción con azul de toluidina es una medida de apoyo.

El lugol es retenido en los tejidos escamosos normales, produce una coloración marrón oscura por reacción del yodo con el glucógeno. En la mucosa oral el contenido de glucógeno varía con la queratinización del área mucosa, por lo tanto el uso del lugol está limitado a las áreas no queratinizadas.

El azul de toluidina tiñe los tejidos displásicos y el lugol los tejidos normales. Joel Epstein propone el estudio con el uso simultáneo de ambos colorantes.<sup>12</sup>

Los diagnósticos diferenciales de la LVP son prácticamente los estadios por los que pasa hasta llegar a carcinoma de células escamosas.

- Leucoplasia simple
- Leucoplasia verrugosa
- Hiperplasia verrugosa
- Carcinoma verrugoso
- Carcinoma de células escamosas.<sup>10</sup>

El tratamiento para la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa continua siendo poco satisfactorio, teniendo como opciones la crioterapia, cirugía, láser, radioterapia, quimioterapia, fotodinamicoterapia.

Estos pacientes deben ser tratados agresivamente y tener un seguimiento por largo tiempo, lo cual es prácticamente imposible<sup>27</sup> sin embargo no existe tratamiento para controlar la enfermedad por largos periodos.<sup>10</sup>

La excisión total es raramente posible debido a la disposición multifocal en la cavidad bucal. La radiación no parece ser eficaz, ni la quimioterapia<sup>23</sup> ya que solo eliminan temporalmente las lesiones.<sup>10, 36</sup>

Los fármacos tópicos anticáncer son generalmente bien tolerados, pero su eficacia es solo temporal, y quizás su mejor indicación es cuando la localización o extensión de la lesión representa dificultad para la remoción quirúrgica.<sup>37</sup>

El régimen de seguimiento de medicamentos tiene resultados efectivos en la progresión lenta de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa ó detiene ésta en una fase particular, sin embargo posteriormente continúa su curso, algunos medicamentos que podemos mencionar son: Betacaroteno 30 mg (50,000 IU) cuatro veces al día, Fluconazol (Diflucan, Pfizer) 100 mg cada día por dos meses, Nistatina (Micotatin) suspensión oral 100,000 U/ml cuatro veces al día realizar colutorios y escupir, Selenio 100 mg durante el día.

La remoción con láser no es recomendada para la excisión de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, su uso ha sido asociado con la rápida recurrencia, quizá por la falta de precisión en el control de la profundidad.<sup>38, 39</sup>

La terapia fotodinámica constituye una aplicación reciente del láser. Este método consiste en la administración intravenosa de éter de dihematoporfirina, una sustancia quimiosensibilizante selectivamente retenida por los tejidos neoplásicos y tejido del sistema reticuloendotelial. Esta sustancia, expuesta a un láser de argón de longitud de onda de 630 nm, cataliza una reacción fotoquímica que libera radicales de oxígeno libres citotóxicos, responsable de la muerte celular por lo tanto de necrosis tumoral.

Esta técnica evita daños de los tejidos adyacentes. En un estudio reciente de Schwestzer los resultados han confirmado la eficacia de este método, especialmente para las formas verrugosas y multifocales.<sup>12</sup>

El control de tratamiento de pacientes con lesiones extensas y multifocales, requiere frecuentemente múltiples biopsias para detectar áreas de grados más avanzados de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa.

Las áreas de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa que fueron eliminadas por cirugía, láser y múltiples biopsias se repiten generalmente en cuestión de meses.<sup>10</sup>

Todas las modalidades de tratamiento han tenido resultados defraudantes similares para esta patología que parece resistirse a todas las formas de terapia.<sup>34</sup>

Así en la actualidad la valoración clínica y microscópica cuidadosa en combinación con el juicio clínico y el seguimiento indica un mejor control de los pacientes con ésta enfermedad.<sup>27</sup>

El crecimiento lento, los resultados microscópicos inofensivos y la carencia de síntomas dolorosos en lesiones tempranas pueden conducir al tratamiento agresivo escaso ó inadecuado. Las complicaciones debido a la edad avanzada de estos pacientes pueden también contribuir a la dificultad para su control.<sup>10</sup>

Quizás la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa puede ser controlada en algunos pacientes, pero el pronóstico es desalentador, porque la recurrencia es común. El pronóstico es especialmente pobre cuando la enfermedad se comporta con áreas extensas, debido a la inhabilidad de tratar satisfactoriamente toda la mucosa implicada y potencialmente afectada.<sup>40</sup>

Por otro lado recordando la variedad de tratamientos que se pueden aplicar a esta patología tenemos la cirugía, láser, radioterapia, quimioterapia, fotodinamicoterapia y la crioterapia, siendo esta ultima una posible alternativa para el control de esta enfermedad es necesario mencionar que existe inquietud al

saber cual es el término correcto ya que la palabra *crioterapia* es usado de forma indistinta del término *criocirugía*, sin embargo, en los Estados Unidos, prefieren usar el término de crioterapia para tratamientos no destructivos de condiciones como son acné, alopecia areata, y para desprendimiento superficial de la piel <sup>41</sup>, no obstante, dentro de la literatura revisada se tienen ambas definiciones:

**Crioterapia:** procedimiento que consiste en la aplicación de alguna sustancia que reduzca la temperatura celular directa ò indirectamente, causando una destrucción local de tejido de forma eficaz y controlada. Empleo del frío con finalidad terapéutica.

**Criocirugía:** método terapéutico que usa la congelación para obtener una inflamación tisular y/o una reacción destructiva, pero en Dermatología esta puede ser usada para muchas condiciones y no necesariamente provocar la destrucción de tejidos, pese a su nombre no es un tratamiento quirúrgico. <sup>42</sup>

Pudiera pensarse que la crioterapia es un procedimiento reciente, sin embargo existen algunos antecedentes históricos, por ejemplo, los egipcios fueron los primeros en usar terapias frías para la inflamación y trauma, también fueron usadas por Hipócrates para detener la hemorragia y el dolor, posteriormente en el siglo XIX Baron Lorrey observó su utilidad en anestesia y sedación para amputación en soldados, más tarde Arnott usó estas bajas temperaturas para neuralgia y como paliativo para pacientes terminales de cáncer.

Se reporta que Cailletet y Pictet obtuvieron la licuefacción de oxígeno y monóxido de carbono, y que en 1899 Dewar manufacturo un contenedor al vacío para criógenos, por otro lado, White se considera el primer criocirujano, usando congelación para verrugas, nevos, lesiones precancerosas y carcinomas.

Más tarde a principios del siglo XX Whitehouse desarrolló la técnica en spray y años después Pusy usó dióxido de carbono congelado que fue colectado en una bolsa de piel y comprimido dentro de un cartucho, este agente criogénico fue usado hasta 1940 cuando el nitrógeno líquido llegó a ser obtenido con facilidad. El nitrógeno líquido fue aplicado con un paño de algodón para el tratamiento de verrugas y queratosis, pero la destrucción profunda de esta técnica fue limitada a unos pocos milímetros, en 1961 Cooper, un neurocirujano, designó un aparato usando nitrógeno líquido en un sistema cerrado que permitió la continua y rápida extracción del tejido, una década después Zacarian y Adham emplearon un cilindro Cooper sólido que fue enfriado por inmersión en nitrógeno líquido antes de la aplicación en la piel, provocando mayor profundidad de destrucción que con aplicadores de algodón, más tarde Torre desarrolló un spray-sonda para uso dermatológico y Zacarian desarrolló un mecanismo, de agarradera.

Con estos avances la destrucción profunda de tejidos pudo ser lograda, de esta manera las lesiones benignas como malignas llegaron a controlarse crioquirúrgicamente.

Otros clínicos, en consecuencia, introdujeron diferentes tipos de aparatos crioquirúrgicos.<sup>41,42,43</sup>

En este aspecto la crioterapia es un método terapéutico usado exitosamente para muchas condiciones cutáneas, éste se ha usado cada vez más para condiciones severas en la cavidad oral, es una técnica muy segura, fácil de llevar a cabo y relativamente económica.<sup>44</sup>

En la mucosa, la crioterapia ha sido usada por Estomatólogos, Ginecólogos, Oftalmólogos, Proctólogos y Otorrinolaringólogos.

Sin embargo es indispensable la toma de biopsia antes del procedimiento y 2-3 ciclos de congelación-descongelación pueden ser necesarios en base al resultado histopatológico obtenido.

El nitrógeno líquido en spray ha sido usado sólo ó asociado con otros métodos quirúrgicos en varios tipos de lesiones bucales cómo:

- Granuloma piógeno
- Hemangioma
- Queilitis actínica
- Queratoacantoma
- Fibroma
- Lesiones por VPH en VIH
- Liquen plano
- **Leucoplasia**
- Eritroplasia
- Carcinoma verrugoso
- Quiste mucoso
- Hiperplasia papilar del paladar, entre otros.

Se ha reportado que la criocirugía es una técnica muy útil para el tratamiento de lesiones orales, ya que la mucosa oral con sus características de humedad, es un sitio ideal para congelación, esto demuestra un muy buen resultado estético y quizás es la opción alternativa ante la cirugía convencional.

Varias técnicas están disponibles incluyendo el contacto directo, spray, “atomización” en cono y contacto sólido con sondeo.

El objetivo de la crioterapia es causar necrosis selectiva del tejido, la extensión depende del tipo de lesión y el volumen de congelación necesario.



Antes de que el tratamiento sea iniciado, se debe tomar una decisión con respecto a las metas del tratamiento, es decir, que es lo que deseamos obtener: mejoramiento, cura o paliativo.

Si la intención es el mejoramiento de una lesión benigna, la necesidad para la destrucción de tejido es mínima y una menor cantidad de congelación es requerida.

Si el intento es la cura de una lesión maligna, la total erradicación del tumor debe ser realizado y una mayor cantidad de congelación es requerida.

En el caso de terapia paliativa de tumores inoperables, la congelación profunda es también requerida aún cuando la destrucción completa no es lograda.<sup>41</sup>

El mecanismo de acción de la congelación de los tejidos abarca efectos directos sobre las células y en la detención de sangre vascular que se forma en los tejidos después de la descongelación.

Por otro lado es conveniente destacar que existen varios mecanismos de acción, el primero es el *efecto directo o celular* por cristalización intracelular y extracelular, primero por la ruptura de la membrana celular, deshidratación intracelular provocando el incremento en la concentración hidroelectrolítica, membrana, núcleo y desnaturalización lipoproteica mitocondrial e inhibición enzimática del citoplasma, produciendo alteraciones metabólicas, el segundo o *efecto vascular* es debido al incremento en la permeabilidad vascular, extravasación capilar líquida al exterior de la célula, resultando en hemoconcentración capilar y microcirculación por trombosis, provocando isquemia y necrosis, por último otro mecanismo de acción indica que los componentes inmunológicos están operando o actuando, porque estos procedimientos pueden estimular al sistema inmune y existen

reportes de la desaparición de metástasis a distancia después de la criocirugía del primer tumor.

En este aspecto es necesario mencionar que los efectos del frío en tejidos humanos dependen de varios factores como:

- La velocidad en la que baja la temperatura
- La velocidad de recalentamiento
- La concentración de la sustancia
- El tiempo de duración en la que las células son expuestas al congelamiento.

Es importante tomar en cuenta que el enfriamiento lento que produce hielo extracelular no es tan dañino como el enfriamiento rápido que produce hielo intracelular, por lo tanto el congelamiento rápido del tejido blanco es lo que se desea.

Debemos considerar los elementos susceptibles al frío de los cuales los melanocitos son las células más susceptibles continúan las células basales, queratinocitos, bacteria, tejido conectivo, vaina de mielina del axón y virus.<sup>41,42</sup>

Existen ciertos aspectos a considerar en la aplicación de crioterapia como el criógeno utilizado y la indicación en el tipo de lesión de la mucosa según su profundidad, además hay que tomar en cuenta que la reiteración de los ciclos de congelación y descongelación resultan más letales a la lesión que uno sólo prolongado.

1) Referencias de tiempo:

- El tiempo de congelación es variable de 3 a 60 segundos.
- Es mucho más eficaz la aplicación en ciclos de 10 a 15 segundos y repetirlos hasta el tiempo estimado para cada lesión.
- En general se recomienda un tiempo de 30 segundos para las lesiones planas y aplicar en tres ciclos de 10 segundos.
- En lesiones sobreelevadas, se recomienda un tiempo aproximado de 60 segundos, aplicando 6 ciclos de 10 segundos.
- Nunca se debe traspasar el tiempo de congelación recomendado, es mejor quedarse cortos y repetir si fuese necesario pasado el tiempo de curación, que suele ser de 15 días.
- El halo de congelación en la lesión debe ser de unos 2-3 mm, hay que recordar que el halo de congelación nos informa aproximadamente de la profundidad de la congelación.

2) Existen tres técnicas en las fases de congelación y descongelación:

- Evaluación visual y palpación: es el método ideal.
- Cronometrando: el tiempo de congelación total, el tiempo de descongelación del halo y el tiempo de descongelación total.
- Medida de temperatura del tejido al borde o profundidad de la lesión, mediante una aguja termómetro.

A continuación se mencionan las indicaciones generales con respecto a la crioterapia:

- Lesiones benignas, precancerosas y malignas, pacientes que usan marcapaso, pacientes con alto riesgo quirúrgico y pacientes con alergia a la anestesia.
- La criocirugía puede ser usada como un procedimiento paliativo para pacientes inoperables, por metástasis y por lesiones obstructivas.
- Cualquier área del cuerpo puede ser tratada y no hay limitación por la edad. La criocirugía puede ser usada para selectivos tumores recurrentes.
- Es útil en pacientes para quien otros métodos de tratamiento son impracticables.

Las principales indicaciones para **lesiones benignas** son:

- Angioma/linfangioma, granuloma piógeno, quiste mucoso, lesiones por HPV.

Para **lesiones precancerosas**:

- Queilitis, leucoplasia, liquen plano, estomatitis nicotínica e hiperplasia del paladar por uso de prótesis.

Para **lesiones malignas**:

- Carcinoma in situ, eritroplasia, papilomatosis oral florida y carcinoma de células escamosas.

El número de ciclos y el tiempo requerido varía de acuerdo a la severidad de la lesión. La aplicación de la criocirugía es preferible para lesiones profundas y para aquellas con contenido líquido.

Por otro lado también existen las contraindicaciones a considerar como:

Pacientes con urticaria al frío, intolerancia al frío, crioglobulinemia, agammaglobulinemia, disfibrinogenemia, enfermedades del colágeno, pioderma gangrenoso, pacientes bajo hemodiálisis o terapia inmunosupresora, pacientes con alteraciones plaquetarias ó con mieloma múltiple.

Es conveniente indicar que tumores con bordes indistinguibles no son candidatos para criocirugía y que la profundidad de la congelación no es generalmente recomendada para lesiones en las comisuras de boca o el borde bermellón, también hay que tener precaución en pacientes de piel morena para lesiones que cubren nervios, y para tumores localizados en el canto interno, margen libre del ala nasal y el canal auditivo.

Por otro lado es importante mencionar que la crioterapia tiene ventajas que la hacen más competitiva que otras técnicas.

1. Se puede efectuar en consultorio, en asilo de ancianos, es decir tiene facilidad de aplicación en pacientes no hospitalizados.
2. Bajo costo.
3. No se requiere anestesia general
4. Anestesia local opcional.

5. No se requiere de quirófano.
6. Es un procedimiento seguro y relativamente simple.
7. No hay restricción al trabajo y al deporte.
8. Excelentes resultados cosméticos.
9. Útil en el embarazo.
10. Conveniente para pacientes que temen a la cirugía.<sup>41,42</sup>

La elección de cuál técnica a de usarse depende no solamente de la condición del paciente ó la lesión, sino también de la preferencia personal del operador, a continuación se describen:

- **Dipstick- indicador de nivel.**

La técnica de dipstick consiste en mojar un hisopo como aplicador dentro del nitrógeno líquido y aplicarlo sobre la lesión, este procedimiento se repite hasta que la cantidad deseada de congelación es obtenida, puede ser usada para tratar lesiones no malignas como son verrugas.

- **Spray.**

La técnica **open-spray** emite un fino spray de algún criógeno en la lesión, es particularmente usada para múltiples lesiones superficiales e irregulares, el spray es emitido a una distancia de 1 a 2 cm de la lesión y en un ángulo de 90°.

La técnica **confined-spray** es una variación de la técnica open-spray que limita el nitrógeno líquido, es decir, el spray es dirigido dentro de un cono que es abierto en ambos lados de sus extremos y un extremo es puesto sobre la lesión.

La técnica de **closed-cone** también limita el spray dentro de un accesorio en forma de cono que es solo abierto en un extremo. Estas técnicas son convenientes para lesiones que son bastante redondas.

- **Cryoprobe (criosonda)**

También conocida como terapia de contacto, consiste en la aplicación de un metal (accesorio) preenfriado , directamente contra la lesión, esto es útil para lesiones redondas y para aquellas en superficies planas: lago venoso, hemangioma.

- **Dióxido de carbono**

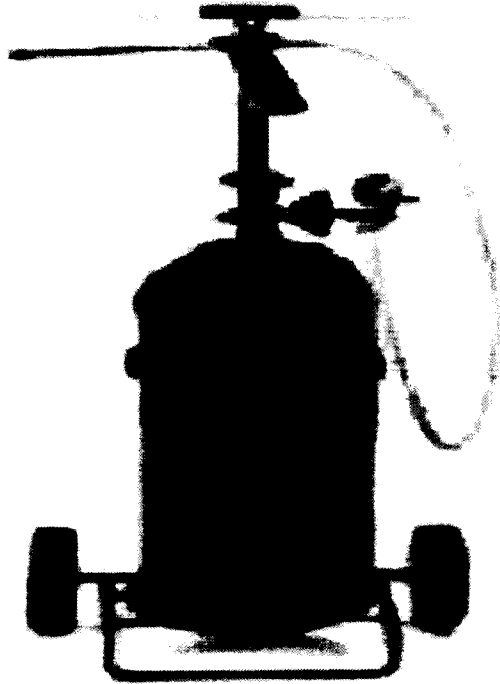
El dióxido de carbono solidificado (hielo seco) en la forma de cartucho, block o nieve es aplicado directamente. Para obtener una ligera congelación el hielo seco en nieve puede ser mezclado con acetona para tratar verrugas planas. Esta es conocida como terapia aguanieve.

Con respecto al criógeno a utilizar, existe una variedad de ellos los cuales se mencionan, pero solo describiremos el nitrógeno líquido por ser el más utilizado.

- *CO2 sólido*: -79°C.
- *Oxido nitroso líquido (NO2)*: -88°C.
- *Dimetil éter propano (DMEP)*: -57°C.
- *Freón 22*: -41°C.
- **Nitrógeno Líquido**: es el criógeno de elección, es atóxico, no inflamable y no explosivo, líquido claro inodoro, el que menor temperatura alcanza -196°C, es efectivo en tratamientos de lesiones malignas, los otros criógenos tienen utilidad para el tratamiento de condiciones inflamatorias, benignas o premalignas, para el cuál grados más leves de congelación serán suficientes.

El nitrógeno líquido debe ser surtido en un tanque Dewar vacío-aislado con provisión para alivio de presión y reajuste. Esos agentes son clasificados como riesgo químico, la seguridad ocupacional y Administración Sanitaria se están siguiendo para el almacenamiento, etiquetado y manejo apropiado. En adición una hoja de material seguro de información, provisto por el fabricante, es requerido para mantenerse en archivo y la descripción de seguridad debe ser pegada en los contenedores de almacenamiento y equipamiento.

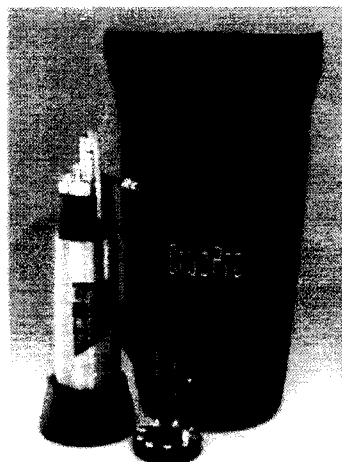
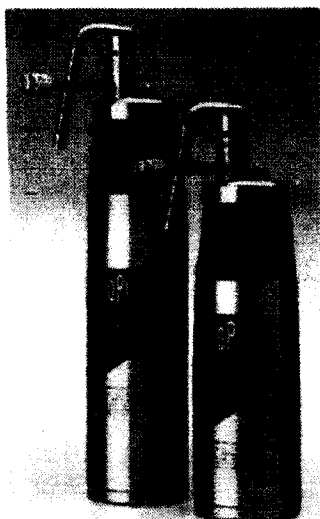




Contenedor de almacenamiento del nitrógeno líquido.

Imagen tomada de: Castillo CR, Morales MAM, Carrasco SA. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria.<sup>6</sup>

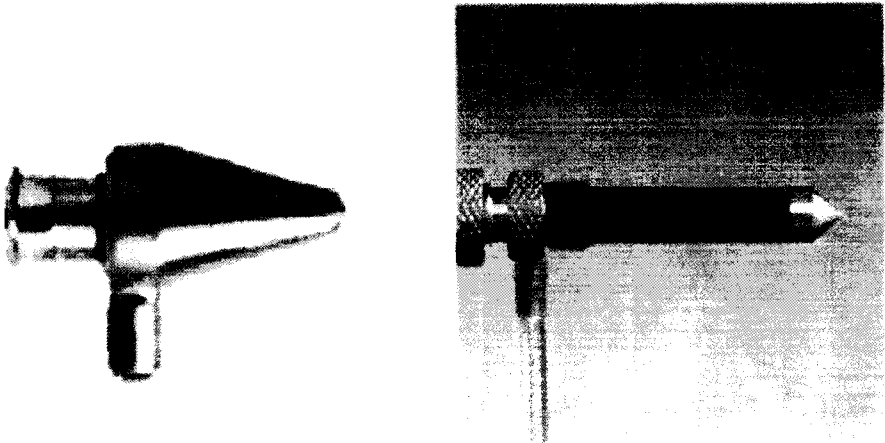
El aparato de nitrógeno líquido es disponible como modelos con agarradera ó como dispositivo de cabeza cuadrada portátil que son presionados por uno mismo.



Aparatos para aplicar el nitrógeno líquido

Imagen tomada de: Castillo CR, Morales MAM, Carrasco SA. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria.<sup>6</sup>

El equipo adicional usado en criocirugía incluye puntas de spray, cryoprobes, conos limitantes de spray, artículos protectores y dispositivos que monitorean la temperatura del tejido.



Puntas cambiables para la aplicación del nitrógeno líquido

Imagen tomada de: Castillo CR, Morales MAM, Carrasco SA. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. Medicina de familia. <sup>6</sup>

Aunque la criocirugía representa bajo riesgo de contaminación cruzada, la adecuada esterilización de los accesorios debe llevarse a cabo por calor seco ó autoclave. En adición, varios accesorios de plástico desechables están disponibles.

Se tiene que considerar las posibles complicaciones siendo importante distinguir entre las secuelas esperadas y los resultados desfavorables ó complicaciones. La incidencia de complicaciones después de la criocirugía es baja. Algunas reacciones desfavorables pueden ser imprevistas ó inexplicables, ó puede

originarse por un paciente no cooperador, pero pueden también resultar por tratamiento incorrecto, mal funcionamiento del equipo ó inexperiencia del operador.

Es importante mencionar las posibles complicaciones, las cuáles pueden ser clasificadas cómo:

***Inmediatas:***

Puede existir dolor durante la congelación, edema y exudación, vesículas y bulas, dolor de cabeza en zona frontal y temporal.

***Prolongadas:***

Hiperpigmentación, milia, cicatriz hipertrófica y neuropatía.

***Posteriores:***

Incluyen la aparición de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, infección post-quirúrgica, fiebre y granuloma piógeno.

***Permanentes:***

Hipopigmentación, atrofia, alopecia y ectropion cuando se aplica cerca de los ojos.

***Otras:***

Existen algunos riesgos a considerar, por ejemplo, cuando la criocirugía se aplica en la pared posterior de la laringe y amígdalas. Es necesario proteger la entrada de las glándulas salivales y los conductos de Warton y Stenon porque podría provocar sialadenitis, usualmente transitoria.

El uso de corticoesteroides por vía oral ó intramuscular administrado antes de la criocirugía, quizás ayude a la reducción de edema, especialmente cuando se aplica en lengua, piso y región posterior de boca.

Algunas razones para fracasar podrían ser atribuidas a una inadecuada profundidad de congelación, tratamiento insuficiente y la dificultad en algunos casos, de definir la extensión de la lesión.<sup>41,42</sup>

Por otro lado las investigaciones sobre Leucoplasia Verrugosa Proliferativa y la alternativa de crioterapia como parte del tratamiento nos reportan lo siguiente:

Hansen "et al" realizaron en la Universidad de California, un estudio a largo plazo, a partir de 1961 a 1983, de 30 pacientes en quienes una forma particular de leucoplasia fue identificada, etiquetada como Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, la enfermedad fue mas común en mujeres mayores y se presentaba por muchos años. Los pacientes se siguieron de 1 a 20 años, de los cuales 13 murieron de la enfermedad, 14 se presentaron vivos con ésta enfermedad y 3 estaban vivos sin la leucoplasia verrugosa proliferativa. Se observo que ésta patología recurrió a pesar del tratamiento y que progresaba a carcinoma de células escamosas.<sup>10</sup>

Otro estudio realizado por Silverman "et al" relacionado con la Leucoplasia en boca y su transformación maligna reporto lo siguiente. 54 casos con leucoplasia Verrugosa Proliferativa fueron examinados en la Clínica de Medicina Oral de la Universidad de California, San Francisco por un promedio de 11.6 años después de la biopsia inicial. en los pacientes de la población estudiada, el promedio de edad fue de 62 años y las mujeres superaron a los hombres 4 a 1 con múltiples lugares intrabucales incluidos, siendo el sitio mas común la mucosa bucal en las mujeres y la lengua en hombres, en un promedio de 7 años, el 70. 3% de los

pacientes desarrollaron carcinoma de células escamosas en un sitio de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa, mas frecuentemente en la encía y lengua., 21 de los pacientes murieron de la enfermedad asociada a carcinoma, solo 31% de los 54 pacientes usaban tabaco en alguna forma, también se observó que la radiación no parece aumentar el control quirúrgico.<sup>27</sup>

Así también en London Canadá se reporto un informe, por Zakrzewska “et al” del cual, del departamento de patología bucal se identificaron diez pacientes con Leucoplasia Verrugosa Proliferativa. Ellos consistieron en 5 mujeres y 5 hombres. Todos los pacientes fueron monitoreados por un mínimo de 5 años hasta un promedio de 7.5 años, siendo los sitios mas afectados la mucosa alveolar mandibular y la gingiva con ocho pacientes y la mucosa bucal: ocho pacientes. Otros sitios afectados eran la lengua en 6 pacientes, labio: dos pacientes, fauces: dos pacientes, el paladar duro: dos pacientes, y el paladar blando: un paciente, se observó que las lesiones progresaron en todos los pacientes a carcinoma de células escamosas. En la última revisión ocho de los pacientes estaban vivos, pero todos los pacientes tenían alguna forma de cambio en el carcinoma y dos se murieron de la enfermedad.<sup>31</sup>

En lo que respecta a la crioterapia un estudio descriptivo y prospectivo realizado de 225 pacientes con lesiones malignas y premalignas en la cavidad bucal (examinados clínica e histológicamente antes de proceder a la criocirugía), atendidos en la Consulta de Detección Precoz del Cáncer Bucal en la Clínica Dental del Policlínico Docente del Reparto Municipal de Santiago de Cuba, desde enero de 1999 hasta febrero del 2002. Este procedimiento demostró ser sencillo y eficaz para eliminar estas afecciones, por tratarse de un método basado en la destrucción de células y tejidos patológicos a temperatura bajo cero, mediante la acción de sustancias refrigerantes (nitrógeno líquido). No hubo complicaciones

postoperatorias y se logro la cicatrización y cura de los tejidos afectados en todos los casos, cuya recuperación fue comprobada en la muestra citológica analizada 6 meses después de haber aplicado la técnica criquirúrgica. En este estudio el paladar duro fue la región mas dañada por lesiones premalignas como la papilomatosis del paladar duro, seguida por la mucosa de carrillos, presentándose 76 casos afectados por *leucoplasia*, no especificándose el tipo, los cuales solo en dos de ellos hubo recidiva.

Las laminas citológicas observadas a través del microscopio evidenciaron la buena regeneración de la mucosa bucal, que fue manifestándose paulatinamente y justifico continuar aplicando el método terapéutico por producir efectos positivos y cambios radicales que destruían las células dañadas.

Los resultados de la crioterapia fueron exitosos, a lo cual se sumaron otras ventajas del proceder; riesgo mínimo, indoloro, inocuo y de fácil aplicación, como también han constatado varios autores.

Actualmente se esta realizando un estudio experimental sobre resonancia magnética nuclear para controlar el frente de hielo en determinados tumores que se abordan con criocirugía, junto con estos avances, se ha producido también un progreso en el instrumental con el que se suministra el frío.<sup>45,46</sup>

Por todo lo descrito, consideramos que el Cirujano Dentista debe tener la capacidad para diagnosticar las diferentes patologías que se puedan presentar en la cavidad bucal y poder realizar un tratamiento adecuado ó considerar la posibilidad de canalizarlo a una especialidad.

### **Objetivo**

Presentar una revisión bibliográfica en relación a la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa y la aplicación de crioterapia como parte del tratamiento.



## **RECURSOS**

### **Humanos**

- 2 pasantes.
- 1 director.
- 1 asesor

### **Materiales**

- Fotografías clínicas, bolígrafos, computadora, revistas científicas, libros, disquetes de 3.5", impresora, hojas de papel.

### **Físicos**

- Instalaciones del Hospital General de México.
- Clínica de Estomatología del servicio de Dermatología del Hospital General de México.
- Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

2004-2005														
Actividad	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Revisión bibliográfica.	X	X	X	X	X	X				X	X	X		
Especificación del título.	X	X					X	X	X					
Elaboración de la revisión bibliográfica.				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Reporte final de la revisión bibliográfica.														X

## CONCLUSIONES

- Realizar una historia clínica integral del paciente.
- Es necesario conocer las características clínicas e histológicas de la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa en sus diferentes etapas evolutivas, ya que el diagnóstico es hecho retrospectivamente.
- Mantener una correlación clínico-patológica a base de múltiples biopsias, conscientizando al paciente que de esto depende llegar al diagnóstico real.
- Practicar un correcto diagnóstico diferencial así como utilizar los métodos de diagnóstico oportunamente para otorgar el tratamiento adecuado.
- El diagnóstico clínico-patológico temprano y la aplicación de crioterapia como parte inicial del tratamiento podría darnos resultados más satisfactorios controlando y retardando su transformación maligna.
- El pronóstico de la Leucoplasia Verrugosa Proliferativa es poco alentador a pesar de múltiples tratamientos empleados como la crioterapia, ya que solo permite controlar la enfermedad y rara vez erradicarla.
- La crioterapia es un tratamiento muy seguro, fácil de llevar a cabo y relativamente económico.
- Conocer las indicaciones y contraindicaciones de la crioterapia para un mejor resultado así como saber las ventajas que la hacen más competitiva con respecto a otras técnicas.
- Mantener una relación multi e interdisciplinaria para otorgar un mejor servicio a nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Sood S, O'Hara J, Quraishi MS. The significance of oral leukoplakia. Current opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2002; 10: 80-84.
- 2) Longshore SJ, Camisa C. Detection and management of premalignant oral leukoplakia. Dermatologic therapy 2002; 15:229-235.
- 3) Borghelli RF. Temas de patología bucal clínica. Editorial Mundi, 1979. 49-59.
- 4) Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, Costa L, Giugliano G, Morelli F, Scully C, Boile P, Chiesa F. Oral leukoplakias to treat or not?. Oral oncology 1997; 5: 317-321.
- 5) Castillo CR, Morales MAM, Carrasco SA. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. Medicina de familia 2002; 3: 114-122.
- 6) Ceccotti EL. Clínica estomatológica, SIDA, cáncer y otras afecciones. Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A; 1993. P 239.
- 7) Bouquet JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia: rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". Quintessence International 1994; 25: 133-140.
- 8) Abdel-Salam M, Mayall B, Chew K, Silverman S, Greenspan JS. Prediction of malignant transformation in oral epithelial lesions by image cytometry. Cancer 1988; 62: 1981-1987.

- 9) Szpirglas H. Detection des cancers buccaux et conception actuele des etats precanceroux. Revue de Pratisien 1995 ; 45 : 831-837.
- 10) Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. Oral pathology 1985 ; 60 :285-298.
- 11) Van der Waal I, Schepman KP, Van der Mer EH, Smeele LE. Oral leukoplakia\_a clinicopathological review. Oral oncology 1997 ; 33: 291-301.
- 12) Vázquez S. Tratamiento médico y quirúrgico de las lesiones precancerosas orales mas frecuentes en nuestro medio. Salud militar 1999; 21:10-16.
- 13) Neville A, Damin L, Allen B, Bouquet R. Oral and maxilofacial pathology. 2a. edición. Editorial W.B.Saunders Company; 2002. P 237-345.
- 14) Ceccotti EL, Meiss RR, Yasnig F, Villamonte S. Lesiones potencialmente malignas en mucosa oral. Revista Asociación Odontológica Argentina 1998; 86: 359-361.
- 15) Philip L, McCarthy, Shklar G. Enfermedades de la mucosa bucal. 2ª edición. Argentina: Editorial "El Ateneo"; 1985. P 25-29.
- 16) Eversole LR, Eversole GM, Kopicik J. Sanguinaria-associated oral leukoplakia. OOO 2000; 89: 455-464.
- 17) Van der Waal I, Schepman KP, Van der Meij EH. A modified classification an staging system for oral leukoplakia. Oral oncology 2000; 36: 264-266.

- 18) Pandey M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral oncology* 2001; 37: 103-109.
- 19) Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Medicina bucal de Burket*. 9ª edición. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1996. P 83-85.
- 20) Pérez RDP, Cruz OH, Mercadillo PP. Leucoplasia verrugosa proliferativa. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Revista Médica del Hospital General de México S.S* 1998; 61: 103-106.
- 21) Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal (correlación clinicopatológica)*. 3ª edición. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2000. P 96.
- 22) Batsakis JG, Suárez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral oncology* 1999; 35: 354-359.
- 23) Haley JC, Hood AF, Mirowski GW. Proliferative verrucous leukoplakia with curaneous involvement. *Journal of de American Academy of Dermatology* 1999; 41: 1-5.
- 24) Palefsky JM, Silverman S, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferativa verrucous leukoplakia and infection with human papilomavirus type 16. *Journal of oral pathology and medicine* 1995; 24: 193-197.
- 25) Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study of 257 patients. *Cáncer* 1984; 53: 563-568.

26) Cawson R, Everson J. Oral pathology and diagnosis. Philadelphia, London: Editorial W.A Saunders company; 1987. P 46-59.

27) Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia. A follow-up study of 54 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 154-157.

28) Kannan R, Bijur GN, Mallery SR, Beck FM, Sabourin CK, Jewell SD, Schuller DE, Stoner GD. Transforming growth factor-alpha overexpression in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. OOO 1996;82: 69-74.

29) Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CK, Mallery SR, Schuller DE, Stoner GD. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. OOO 1997; 83: 471-477.

30) Castellanos JL. Lesiones blancas de la mucosa bucal. ADM 2002; 59: 114-115.

31) Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia. A report of ten cases. OOO 1996; 82: 396-401.

32) Fettig A, Pogrel A, Silverman S, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. OOO 2000; 90: 723-730.

33) Castellanos JL. Displasias y carcinomas de la mucosa bucal. ADM 2002; 59: 155-156.

- 34) Kahn MA, Dockter ME, Hermann PJM. Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *OOO* 1994 ; 78 : 469-475.
- 35) Silverman S, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *OOO* 1984; 57: 379-382.
- 36) Grinspan D. *Enfermedades de la boca*. Editorial Mundi; 1987. P 1984-1987.
- 37) Tradati N, Chiesa F, Rossi N. Successful topical treatment of oral lichen planus and leukoplakias with fenretinide. *Cancer* 1994; 76: 109-111.
- 38) Barnes L, Reichart P, Sidrausky D. World health organization classification of tumours pathology and genetics. Head and neck tumours. Lyon France: Editorial IAR Press, 2005. P 172-176.
- 39) Mark R, Stern D. Oral and maxillofacial pathology. A rationale for diagnosis and treatment. Editorial Quintessence Publishing, 2003. P 322-326.
- 40) Messadi DV, Waibel JS, Mirowski GW. White lesions of the oral cavity. *Dermatologic Clinics* 2003; 21: 1-7.
- 41) Kuflik EG, Newark. Cryosurgery updated. *Journal of American Academy of Dermatology* 1994; 31: 925-932.
- 42) Ishida CE, Ramos SM. Cryosurgery in oral lesions. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 283-285.



- 43) Bradley PF. Cryosurgery of the maxilofacial region: general principles and clinical application to benign lesions. *OOO* 1998; 27: 326-331.
- 44) Pèrez DT, Valencia J. Avances en técnicas de criocirugía. *Revista Médica del Hospital General de México S.S* 2000; 35: 113-117.
- 45) Estrada PGA, Martínez CDR, Zayas SOP, Ravelo FB. Aplicación de la criocirugía en las lesiones benignas y premalignas de la cavidad bucal. *MEDISAN* 2003; 7: 58-63.
- 46) Najjar TA, Levy M, Hrycak P. Cryosurgical and thermal monitoring system for management of malignancy. *OOO* 1979; 47: 114-119.