

348

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE,
TRATAMIENTO.

TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

MERINO SOLANO JAIME EDUARDO

DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

MÉXICO, D.F.

2001

Verbo
Alcázar





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.

AGRADECIMIENTOS

Dna. Beatriz C. Aldape Barrios.

Con admiración, cariño y respeto,

por compartir y transmitir sus conocimientos,

por crear una conciencia sobre la verdadera competencia

*del Cirujano Dentista, y sobre todo por brindarme su asesoría y apoyo
en la elaboración del presente.*

Dr. Bernardo Cruz Legorreta

*Gracias por el apoyo brindado para lograr el presente trabajo, por
compartir sus conocimientos y por su gran paciencia.*

UNAM

*En especial a la Facultad de Odontología por haberme brindado una
formación profesional, y no solo eso, en ella viví una de las mejores
experiencias en mi vida, gracias a sus profesores y a su comunidad
estudiantil.*

DEDICATORIAS

A MIS PADRES

*Por que gracias a su cariño y apoyo
he logrado alcanzar uno de los logros más importantes en mi vida:*

Se que en mi depositaron toda su confianza.

Gracias por levantarme cuando caí, por reprenderme cuando fue necesario.

*Gracias a eso tuve el coraje para poder concluir todos mis estudios
profesionales.*

*Sabiendo que no existe mejor legado... lo reconozco y les estaré agradecido
eternamente.*

FAUSTO

*Gracias, por que en ti encuentro un gran aliento y sobre todo a un gran amigo,
gracias por confiar en mí.*

*Quiero que sepas que espero que tu también logres terminar una carrera
profesional, y ser el mejor, nuestros padres lo merecen.*

A MIS ABUELTOS

*Por que también ustedes forman una gran parte de este esfuerzo, gracias por su
apoyo y cariño.*

A MIS TÍOS

Principalmente a Gonzalo y Rosy, Fausto y Adry:

*Como una muestra de mi cariño y agradecimiento por todo el amor y apoyo
brindado y por que hoy veo cumplida la primera de mis metas, les agradezco la
orientación que siempre me han otorgado.*

A WENDY

*Porque hemos crecido juntos, por que hemos tenido las mismas metas en común,
por tu apoyo, por que tú bien sabes que esto no fue fácil, por que hemos
compartido muchísimas cosas juntos, y al igual que tú, sabes bien que esto lo
hemos logrado juntos.*

*Espero que esto solo sea el principio de muchas otras metas y espero realizarlas
a tu lado.*

TE AMO.

A ALMOTA, LAURITA Y MARIFER

*Por contagiarne toda su alegría su amor y cariño, por tenerme siempre presente
en su mente, las QUERO MUCHO.*

A LADRA. SARA A. MOTIÑO G.

*Por ser la profesora y amiga, gracias por sus consejos, apoyo y confianza, por
que usted también es parte de este esfuerzo, y espero poder contar siempre con
usted.*

Jaime Eduardo Merino Solano

A JORGE, MARCOS, CLAUDIA, NORMA, THADDA, ERIKA,
ANA, ALEJANDRA, ANIS, CYNTHIA... INDICACION A OLMIDAD
TODOS LOS MOMENTOS AGRADABLES QUE VIVIMOS
JUNTOS, ASÍ COMO TAMBIÉN TODAS LAS
ADVERSIDADES QUE JUNTOS VIVIMOS...

A USTEDES CURRICHAS, PRINCIPALMENTE, POR SER
MIS SUPER CUATES. ESPERO QUE SIEMPRE SEPA
QUE EN MI TIENEN A ALGUIEN QUE DE VERDAD LOS
ESTIMA, Y QUE CUANDO VISITE LOS LUGARES A LOS
QUE VIAJAMOS JUNTOS ME ACORDARÉ DE TODO LO QUE
VIVIMOS JUNTOS...

Y A TODAS ESAS PERSONAS QUE ESTUVIERON CONTIGO
AL TÉRMINO DE ESTA ETAPA DE MI VIDA, QUIERO
EXPRESAR UN PROFUNDO AGRADECIMIENTO A QUIENES
CON SU AYUDA, APOYO Y COMPRENSIÓN ME ALENTARON
A LOGRAR ESTA REALIDAD.

Jaime Eduardo Merino Solano



ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE, TRATAMIENTO

ÍNDICE	2-4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6-9
RESPUESTA INMUNE	10
LINFOCITOS	10
LINFOCITOS B	11
LINFOCITOS T	11-12
SISTEMA HLA	13
MACROFAGOS	13
TIPOS DE RESPUESTA INMUNE	14
INMUNIDAD Y MEMORIA	14
TIPOS DE INMUNIDAD	14
- INMUNIDAD ACTIVA	14
INMUNIDAD PASIVA	15
INMUNOPATOLOGÍA	15,16
TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD	16
TIPO I (ANAFILAXIA)	16,17
TIPO II (CITOTÓXICA)	18
TIPO III (DEL COMPLEJO INMUNE)	18
TIPO IV (RETARDADA)	18
HIPERSENSIBILIDAD A LAS DROGAS	18,19
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	19
MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS MEDIADOS POR PROCESOS INMUNOLÓGICOS	21
REPARACIÓN	22
PROCESO DE REPARACIÓN	22-24
CONTROL DE CRECIMIENTO CELULAR	25-27
DESCRIPCIÓN DE LA CICATRIZACIÓN DE LA HERIDAS	28-30
MECANISMOS DE LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS	30-31



CLASIFICACIÓN DE ESTOMATITIS AFTOSA	32
-ESTOMATITIS AFTOSA MENOR	32-34
-ESTOMATITIS AFTOSA MAYOR	35,36
-ESTOMATITIS AFTOSA HERPÉTIFORME	37-38
-SÍNDROME DE BEHCET	39-40
TRATAMIENTOS UTILIZADOS	41
MEDIDAS TERAPÉUTICAS LOCALES EN LA EAR	41
ANESTÉSICOS LOCALES	41
ANTIBIÓTICOS	41,42
FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS	42
ANTISÉPTICOS	42-44
CORTICOIDES TÓPICOS	44-46
ANALGÉSICOS Y ANTINFLAMATORIOS	46
CRIOTERAPIA	46
LASERTERAPIA	46,47
ASTRINGENTES QUÍMICOS	47
MISCELÁNEA	47,48
FÁRMACOS LOCALES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EAR	49
CORTICOESTEROIDES TÓPICOS	50
AGENTES INMUNOSUPRESORES	51
ENJUAGUES BUCALES ANTIMICROBIANOS	52
AZATIOPRINA TÓPICA EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONDICIONES INFLAMATORIAS CRÓNICAS BUCALES MEDIADAS POR PROCESOS INMUNES	53,54
CONCLUSIONES	55,56
GLOSARIO	57-59
REFERENCIAS	60-61

**INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1	Receptores para cels NK	12
FIGURA 2	Interacciones macrófago-Infocito	12
FIGURA 3	Activación de las cels cebadas en la hipersensibilidad tipo I	17
FIGURA 4	Esquema de la lesión tisular mediada por comp inmunitarios	20
FIGURA 5	Vías para respuestas de reparación	24
FIGURA 6	Mecanismos reguladores de la población celular	25
FIGURA 7	Factores de crecimiento	27
FIGURA 8	Activación de los macrófagos	28
FIGURA 9	Etapas de la cicatrización de las heridas	31
FIGURA 10	Estomatitis Aftosa Recurrente Menor	33
FIGURA 11	Estomatitis Aftosa Recurrente Menor histológica	34
FIGURA 12	Estomatitis Aftosa Recurrente Menor en la lengua	34
FIGURA 13	Estomatitis Aftosa Recurrente Menor en el labio	34
FIGURA 14	Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor	36
FIGURA 15	Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor	36
FIGURA 16	Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor en el paladar	36
FIGURA 17	Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor Herpetiforme	38
FIGURA 18	Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor Herpetiforme	38
FIGURA 19	Lesión ocular	40
FIGURA 20	Lesiones genitales	40
FIGURA 21	Lesiones genitales	40



INTRODUCCIÓN

En la actualidad la Estomatitis Aftosa Recurrente es la patología más frecuente a la que se enfrenta el cirujano dentista

La etiología de la EAR es muy diversa, pero la más aceptada es una respuesta inmunológica

Esta respuesta inmunológica puede ser desencadenada por una gran diversidad de factores, como lo son el estrés, alguna respuesta alérgica desencadenada por ciertas sustancias contenidas en los alimentos, factores hormonales entre muchos otros

La principal causa de molestia que refiere el paciente siempre es el dolor, el cual es muy intenso, lo que le provoca dificultad para alimentarse o incluso para hablar

Una gran variedad de úlceras afecta a la cavidad bucal, existen las úlceras traumáticas, que como su nombre lo indica son provocadas por algún traumatismo previo. En la mayoría de las lesiones malignas presentan áreas ulceradas

Por todo lo anterior el cirujano dentista debe realizar el diagnóstico correcto, basándose en los datos que proporcione el paciente, para poder emitir así un correcto diagnóstico, para que posteriormente elija el tratamiento más adecuado, según sea el caso

En este trabajo se presentarán todas las características de la estomatitis aftosa recurrente, como lo son la menor, la mayor, la herpetiforme y el síndrome de Behçet's

La incapacidad para encontrar un tratamiento específico, tal vez se involucre a que no se sabe con exactitud la etiología de la EAR.

El principal objetivo de este trabajo, es que el cirujano dentista reconozca las principales características de dichas patologías, haciendo énfasis en la gran variedad de tratamientos utilizados y mostrando los tratamientos más actuales, para así ofrecerles principalmente, a los pacientes una terapéutica más eficaz y adecuada. Se describirán una serie de tratamientos utilizados en la EAR, señalando la dosis, el tiempo y la vía de administración, o bien la técnica y el manejo en algunas terapéuticas

Al mismo tiempo se evaluarán los resultados de los mismos, para encontrar en mejor tratamiento en la actualidad



ANTECEDENTES

Originalmente el término aftas, estaba referido a todas las pérdidas de sustancias (erosión y/o úlcera), sin especificar ninguna etiología¹

Las aftas de Riga se veían en la boca de pacientes caquéticos. Las aftas de Vendar eran las lesiones traumáticas en el paladar de los lactantes provocadas por la succión al mamar¹

Se llamó afta de Riga Fede a la pérdida de sustancia del frenillo lingual, que se veían en los pacientes que padecían accesos de tos convulsa. Es común en nuestros días observar lesiones en el frenillo lingual de algunos varones, provocados por cunilinguismo, llamadas aftas por algunos clínicos¹

Y así el término afta se aplicó en forma genérica a numerosas lesiones parecidas, sin embargo, la nominación de afta, como entidad única, debe reservarse solamente a lesiones que presentan características definidas¹

Grinspan propone para estas entidades, la siguiente descripción¹

- 1) Pérdida de sustancia (erosión, úlcera)¹
- 2) Localización de la mucosa (en especial bucal o genital)¹
- 3) Dolor quemante¹
- 4) Aparición súbita, subaguda¹
- 5) Inicialmente necrótica¹
- 6) Recidivante¹

Estas lesiones comienzan con una sensación de dolor en la zona, coincidiendo con la aparición de un eritema que en horas se necroza. Aparece una lesión oval, con fondo amarillento y con una característica a tener en cuenta: dolor quemante. Una característica importante es que el dolor aumenta con respecto a la intensidad del halo eritematoso.¹

Los alimentos ácidos o picantes, así como el roce en la masticación aumentan el dolor y pueden retrasar el restablecimiento de la mucosa.¹

La estomatitis aftosa recidivante es la entidad patológica más frecuente de los tejidos blandos de las mucosas², la padecen alrededor del 20% de la población³



El primer episodio ocurre en la adolescencia, y es de vital importancia para el diagnóstico la apariencia clínica y la localización de las lesiones ³

Estas lesiones aparecen en la mucosa bucal no queratinizada la prevalencia varía entre el 10 al 65%, se muestra una ligera predilección por el género femenino, y se ha observado una mayor incidencia en personas no fumadoras. A menudo existen antecedentes familiares, y el carácter hereditario va ligado posiblemente al sistema HLA ⁴

A pesar de que la etiología es desconocida, las úlceras pueden desencadenarse por traumatismos mecánicos y por ciertos alimentos (queso, frutas frescas, tomates, gluten, nueces, mariscos, chocolate). Existen otros factores como son nutricionales, hormonales, disminución de hemoglobina, estrés, periodos menstruales, etc ^{4 3}

Otro de los posibles factores desencadenantes que se han sugerido es un cierto tipo de hipersensibilidad de algunos pacientes hacia algunos alimentos como son el café, el chocolate, las papas, nueces, frutas cítricas, bebidas light (bajas en azúcar), licor, rábanos, espinacas, y algunos conservadores como el cinamaldehído principalmente ^{5 6 7}

Un estudio realizado recientemente señala una serie de alimentos que pueden desencadenar brotes de estomatitis aftosa recurrente como el ácido benzoico, que es un conservador contenido en algunos alimentos, el lauril sulfato contenido en algunas pastas dentales. Dichos pacientes no presentaron mejoría ante la administración de vitamina B₁ y B₆, sin embargo al momento de remitir dichos alimentos con dichas sustancias presentaron mejoría ⁷

También se observó que los brotes disminuyen en los pacientes con una ingesta adecuada de calcio, hierro, vitamina B₁ y vitamina C. ⁷

En cuanto a los factores nutricionales, se han relacionado con la falta de hierro, vitamina B₁, B₂, B₆, pues se ha observado que al administrarse estas vitaminas la presencia de las lesiones han remitido. ⁸

Después del primer ataque de úlceras aftosas recurrentes antes de los 20 años, los pacientes pueden presentar úlceras con intervalos, de años, meses o semanas ⁴



Actualmente se acepta como etiología de esta enfermedad un origen inmunitario, aunque en un futuro se podrían identificar los agentes etiológicos específicos para algunas o la totalidad de ellas. Sean cuales sean los agentes desencadenantes, son las interacciones del sistema inmunitario, que protege y repara el organismo, las que contribuyen a la magnitud del proceso patológico. La mayoría de las respuestas inflamatorias implicadas en dichos procesos involucran a los linfocitos T, sobre todo al tipo CD4 y CD8²

De estas lesiones se han aislado diversos microorganismos como es el estreptococo sanguis, adenovirus tipo I, aunque de este último no se ha confirmado su presencia. La presencia de estos microorganismos en las lesiones es la responsable de desencadenar la actividad de los anticuerpos, mismo que inducen a la destrucción del tejido.^{9, 10}

Cuando la enfermedad afecta principalmente al epitelio superficial, se caracteriza por un aumento significativo del número de células de Langerhans²

Las células de Langerhans, parte integral del componente celular del sistema inmunitario intraepitelial, es una célula procesadora de antígenos y su función es equivalente a la de los macrófagos en el tejido conjuntivo. Su misión es iniciar una cascada de respuestas inmunitarias humorales y celulares. En muchas de estas enfermedades pueden hallarse anticuerpos circulantes frente al epitelio normal de la piel y las mucosas, lo que constituye un nuevo dato significativo de enfermedad inmunitaria. Estos hallazgos han despertado la búsqueda de agentes exógenos capaces de atravesar la piel y las barreras mucosas, estimulando a las células de Langerhans y alterando los determinantes antigénicos normales hasta el punto de producirse anticuerpos contra los propios tejidos del organismo.²

En la cavidad bucal, la Estomatitis Aftosa Recurrente o Recidivante es clasificada en tres categorías.¹¹

- ✓ *Estomatitis Aftosa Menor*¹¹
- ✓ *Estomatitis Aftosa Mayor*.¹¹
- ✓ *Úlceras Herpetiformes*¹¹

Así mismo la Estomatitis Aftosa Recurrente se asocia también con trastornos gastrointestinales crónicos y otros trastornos sistémicos, entre los que destaca el síndrome de Behcet.¹¹



Las úlceras aftosas suelen diagnosticarse a partir de signos y síntomas clínicos, puesto que no existen pruebas de laboratorio fiables. Durante una breve fase pre-ulcerosa se observa un sutil cambio microscópico específico, que a veces, resulta útil. Una vez producida la ulceración, los cambios tisulares son inespecíficos y similares los de las úlceras secundarias a otras causas.²

Histológicamente, se observa un infiltrado de linfocitos, lo que sugiere que la inmunidad mediada por células es de vital importancia en la aparición de las lesiones³

En el periodo prodrómico el infiltrado contiene principalmente linfocitos T ayudadores, en la fase ulcerativa se observan células T citotóxicas, y en la fase de resolución se vuelven a observar células T ayudadoras.³

Las células T citotóxicas son probablemente las responsables de la ulceración sin embargo el antígeno específico no ha sido identificado³

PROCESOS SISTÉMICOS ASOCIADOS

La mayoría de las pacientes con úlceras aftosas recidivantes están, por demás, sanas. En algunos la presencia de lesiones crónicas de EAR se asocia con procesos sistémicos. Los trastornos sistémicos más comúnmente asociados con lesiones aftosas crónicas y recidivantes son el síndrome de Behcet y los trastornos con malabsorción gastrointestinal crónico, especialmente la enfermedad de Crohn y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca). A menudo, los síndromes de malabsorción son leves, o incluso, asintomáticos, pero aún así son capaces de producir deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B₁₂ y hierro, las cuales han sido relacionadas con úlceras aftosas recidivantes crónicas. Algunos pacientes relacionan la presencia de las úlceras con la ingesta de algunos alimentos, mientras que otras las presentan debido a que son asmáticos y/o presentan algún tipo de alergias. Se ha relacionado con el ciclo menstrual, periodos de estrés, ansiedad y con antecedentes familiares de las mismas lesiones²



RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune, como la respuesta inflamatoria, protege al cuerpo contra los las heridas o daños, particularmente los causados por microorganismos. La respuesta inmune difiere de la respuesta inflamatoria en que esta tiene la capacidad de recordar y responder más rápidamente en contra de cualquier sustancia externa que pudiese entrar al cuerpo por segunda vez.³

Un **antígeno** es una sustancia externa, que actúa en contra del sistema inmune el cual protege nuestro cuerpo. La mayor parte de estas sustancias son proteínas que a menudo son microorganismos y sus toxinas. Células humanas transformadas, tales como las células tumorales o células infectadas por virus, pueden actuar como antígenos.³

Los tejidos humanos, pueden actuar como antígenos, como en el caso de los trasplantes de órganos, injertos, o en una transfusión de sangre incompatible.³

En las enfermedades llamadas **autoinmunes**, en las cuales el mismo cuerpo actúa como antígeno.³

Las células involucradas en la respuesta inmune son las siguientes.³

- ✓ Linfocitos B (células plasmáticas)³
- ✓ Linfocitos T³
- ✓ Macrófagos³
- ✓ Eosinófilos³
- ✓ Células Mast³
- ✓ Células NK (Natural Killer)³

LINFOCITOS

Las primeras células blancas involucradas en la respuesta inmune son los linfocitos. Estas células son capaces de reconocer y responder en contra de los antígenos. Constituyen del 20 al 25% de las células blancas, son células antígeno-sensitivas. Existen diferentes tipos de linfocitos, y los principales son los linfocitos B y los linfocitos T. Existe un tercer tipo de linfocitos llamados "*Natural Killer*" (células asesinas naturales), las cuales tienen la capacidad de destruir células externas que ella reconoce.³



LINFOCITOS B

Después de formarse en la médula ósea, los linfocitos B maduran y se depositan en el tejido linfoide, el cual se encuentra en los nódulos linfáticos y en muchas otras partes del cuerpo. Cuando los linfocitos son activados en presencia de algún antígeno, viajan hasta el sitio de la lesión.³

Los linfocitos B se subdividen a su vez en dos tipos principales, las células plasmáticas las cuales producen anticuerpos específicos necesarios para combatir a los antígenos. El otro tipo es el llamado linfocito B de memoria, el cual retiene la información necesaria sobre algún antígeno en específico.³

Las células plasmáticas producen unas proteínas llamadas anticuerpos a los también se le conocen como inmunoglobulinas. Los anticuerpos específicos son producidos en respuesta a antígenos específicos.³

Las inmunoglobulinas son 5

- ✓ IgG
- ✓ IgM
- ✓ IgE
- ✓ IgA
- ✓ IgD

Estas inmunoglobulinas tienen la misma estructura básica, sin embargo esta estructura está ordenada de diferente manera, cada anticuerpo tiene también una función diferente.³

Cuando los anticuerpos se combinan con un antígeno, forman un complejo autoinmune llamado complejo antígeno-anticuerpo. La formación de un complejo antígeno-anticuerpo inactiva al antígeno.³

LINFOCITOS T

Después de formarse en la médula ósea, los linfocitos T viajan al timo, en el cual maduran. El timo está localizado en el mediastino superior, entre el esternón y los grandes vasos del pecho, y es un órgano linfoide mayor. Los linfocitos T toman su nombre de la asociación con el timo.³



Existen diferentes tipos de linfocitos T cada uno con diferentes funciones³. Algunos son células de memoria. Hay unas llamadas células T ayudadoras, las cuales incrementan la función de los linfocitos B y al mismo tiempo aumentan la respuesta de los anticuerpos. El otro tipo de células son las células T supresoras, las cuales suprimen la función de los linfocitos B y las células T asesinas que son activadas para vigilar células viralmente infectadas o bien células tumorales.³

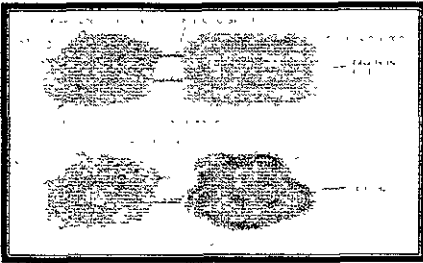


Fig 1 Receptores para cels NK¹³

Las sustancias que producen los linfocitos son llamadas linfoquinas, las cuales tienen diferentes funciones, ayudan al intercambio de monocitos en macrófagos, inhiben la migración de macrófagos en el área de la lesión, activa a los macrófagos y aumenta la habilidad de estos para destruir a dichas células.³

Los linfocitos T inhiben la migración de los neutrófilos y estimulan la actividad de los fibroblastos para aumentar la reparación.³

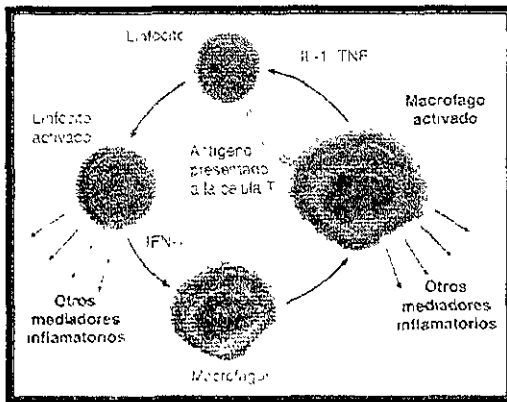


Fig 2 Interacciones macrofago-linfocito¹³



SISTEMA HLA

Los antígenos de histocompatibilidad humana (*histocompatibility leucocyte antigens HLA*) están presentes en todas las células nucleadas del cuerpo, incluso los leucocitos. Los anticuerpos contra los leucocitos humanos, se descubrieron en persona que habían recibido varias transfusiones sanguíneas y, en las cuales se observó, que funcionan de manera independiente de los anticuerpos contra los antígenos ABO.^{12,13}

Tras muchas investigaciones, en 1967 se observó que en la superficie de los leucocitos hay muchos antígenos, los cuales se conocían como HL-A1, HL-A2, etcétera como símbolos para referirse a los antígenos leucocitarios humanos 1, 2, y así sucesivamente. Tiempo después se cambió esta nomenclatura por HLA.¹²

De este modo los HLA se volvieron sinónimos de los antígenos de histocompatibilidad o de trasplante humano.¹²

La principal función fisiológica de las moléculas HLA es presentar antígenos a las células T. Por lo tanto, las moléculas de histocompatibilidad desempeñan un papel importante en la inducción de inmunidad celular y humoral.¹³

Se ha observado que varias enfermedades, entre ellas la autoinmunes, se relacionan con ciertos tipos de HLA.¹³

Es evidente el papel fisiológico del complejo HLA en la regulación de la respuesta inmunológica, y por lo tanto es fácil especular sobre los posibles mecanismos que pueden explicar la relación con enfermedades mediadas inmunológicamente.¹³

MACROFAGOS

Estos se presentan en el tejido conjuntivo durante el proceso de inflamación. La función de los macrófagos es fagocitar a los antígenos, también ayudan a los linfocitos B y T. Después de fagocitar a algún antígeno en el sitio de la lesión, los macrófagos procesan y presentan al antígeno ante los linfocitos, para así estimular su migración, desde el tejido linfoide hacia el sitio del daño. Además sirven como conexión entre la inflamación y la respuesta inmune.³

Sin embargo, a diferencia de los linfocitos, los macrófagos no son capaces de recordar el antígeno que procesaron, y necesitan ser reactivados en cada encuentro con el mismo antígeno.³



TIPOS DE RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune puede ser tomada de dos formas. Una de ellas es llamada **inmunidad humoral** y la otra **inmunidad mediada por células**.³

La respuesta humoral implica la producción de anticuerpos, siendo los linfocitos B las primeras células producidas en la respuesta humoral.³

La respuesta inmune mediada por células implica solo el trabajo de los linfocitos T, principalmente, asistidos por los macrófagos.³

INMUNIDAD Y MEMORIA

La memoria es una función muy importante en la respuesta inmune, a diferencia de la respuesta inflamatoria, en donde esta no existe. Sin embargo, algunos linfocitos retienen en su memoria la información específica de algún antígeno desde su primera exposición, por lo que la respuesta inmune es mucho más rápida la segunda ocasión en la que el antígeno entra en nuestro cuerpo.³

A la capacidad que tienen dichas células, de retener en su memoria e identificar a todos los antígenos encontrados en nuestro organismo, es lo que conocemos como **inmunidad**.³

TIPOS DE INMUNIDAD

Inmunidad activa. Este tipo de inmunidad se produce naturalmente o bien, puede ser adquirida.³

Se produce naturalmente a causa de una enfermedad originada por microorganismos.³

Se adquiere por medios artificiales, inoculando microorganismos atenuados, o bien, productos y sustancias que ellos producen y esto es lo que conocemos como **vacuna**.³

Si el microorganismo es encontrado después de haberse aplicado la vacuna, el sistema inmune se vuelve más eficaz.³

Esta producción de inmunidad adquirida se llama **inmunización**.³



La inmunización reduce el riesgo de que el antígeno desencadene una enfermedad, debido a que el sistema inmune se prepara para el momento en el que se encuentre con dicho antígeno. En algunos casos más que una exposición con el antígeno es necesario que se asegure una adecuada inmunidad.³

La inmunización por vacunas es usada para proteger a los niños y adultos de muchas enfermedades.³

Los cirujanos dentistas y el personal dental deben ser vacunados contra el virus de la hepatitis B, pues representa un grupo en alto riesgo de contraer dicha enfermedad.³

Inmunidad pasiva

Esta se da usando anticuerpos producidos por otra persona. Puede producirse naturalmente o ser adquirida.³

La inmunidad natural pasiva se produce cuando los anticuerpos de la madre pasan a través de la placenta. Estos anticuerpos protegen al recién nacido de enfermedades hasta que su sistema inmune madura.³

La inmunidad pasiva puede ser adquirida a través de una inyección de anticuerpos contra los microorganismos, ante los cuales la persona no ha sido previamente infectada. Este tipo de inmunidad es usada para conferir protección inmediata contra las enfermedades causadas por estos microorganismos.³

Este tipo de inmunidad pasiva es de corta vida pero puede actuar inmediatamente, se usa por que el sistema inmune del individuo no esta preparado para producir anticuerpos mientras la enfermedad se desarrolla. Un ejemplo de este tipo de inmunidad es lo que pasa en el momento en el que el personal dental tiene un accidente, al pincharse con un instrumento infectado con el virus de la hepatitis B, para lo que se le inyecta inmunoglobulina HB1g (inmunoglobulina hepatitis B).³

INMUNOPATOLOGÍA

Es el estudio de las reacciones inmunes involucradas en las enfermedades. La respuesta inmune ayuda a defender al cuerpo contra los antígenos productores de enfermedades, pero por otro lado puede sufrir alteraciones y causar daños a los tejidos, las reacciones de hipersensibilidad y las enfermedades autoinmunes son ejemplos de esta alteración.³



Las reacciones de **hipersensibilidad** son llamadas también reacciones alérgicas y estas ocurren cuando la respuesta inmune combate a los microorganismos y protege al cuerpo de la enfermedad. Sin embargo la respuesta de hipersensibilidad son respuestas exageradas que destruye tejidos que ocurren como resultado de una respuesta inmune.³

Existen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad que son clasificadas por la naturaleza de la respuesta inmune y las causas que producen.³

TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD

Hipersensibilidad tipo I (Anafilaxia)

Este tipo de reacción ocurre inmediatamente (algunos minutos), después de la exposición previa a algún antígeno (Ej. Penicilina). Las células plasmáticas producen IgE como una respuesta a algún antígeno. Esta inmunoglobulina causa que las células cebadas liberen sus gránulos, los cuales contienen histamina, y a su vez esta actúa incrementando la dilatación y la permeabilidad de los vasos sanguíneos y construyendo el músculo liso de los bronquios de los pulmones.³

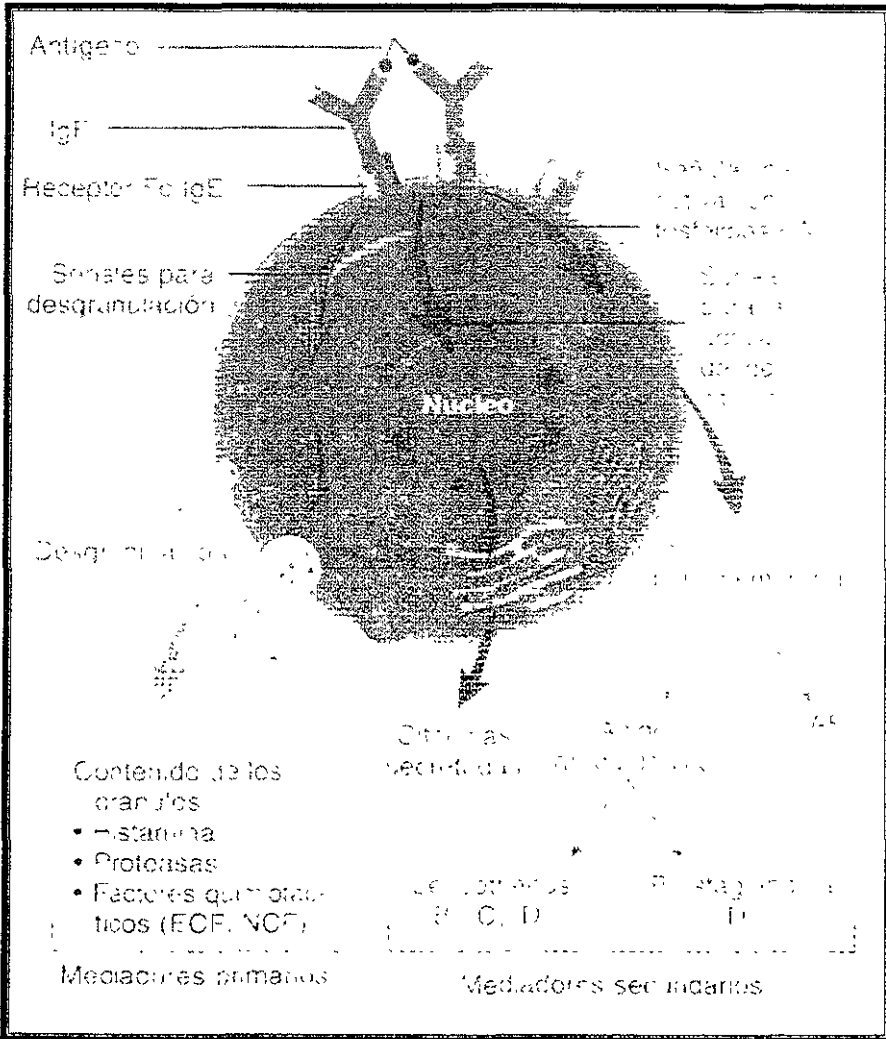


Fig 3 Activación de las células cebadas en la hipersensibilidad tipo I¹⁷



Hipersensibilidad tipo II (Citotóxica)

En este tipo de hipersensibilidad, el anticuerpo se combina con un antígeno localizado en la superficie de las células de los tejidos. Los componentes del sistema del complemento, activos en la sangre, participan en este tipo de reacción de hipersensibilidad. El resultado es la destrucción de los tejidos que tienen el antígeno en la superficie de estas células. Este tipo de reacciones ocurre cuando la sangre es incompatible en una transfusión y el factor Rh es incompatible. En esta condición, los anticuerpos de la madre atraviesan la placenta y destruyen a los eritrocitos del producto.³

Hipersensibilidad tipo III (Del complejo inmune)

El complejo inmune está formado por microorganismos y anticuerpos que se encuentran en la sangre circulante. El complejo deja la sangre y es depositado en varios tejidos del cuerpo o bien se deposita en respuesta a una inflamación aguda. Los neutrófilos son atraídos a los tejidos en los cuales los complejos han sido depositados. Como resultado de la fagocitosis y muerte de los neutrófilos, se liberan enzimas lisosomales, causando la destrucción de los tejidos.³

Este tipo de hipersensibilidad es el que ocurre en las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico.³

Hipersensibilidad tipo IV (Retardada)

Este tipo de respuesta involucra la respuesta inmune mediada por células, principalmente, y también a la respuesta humoral. Los linfocitos T que han sido introducidos previamente como un antígeno, causan daños a las células de los tejidos. Este tipo de hipersensibilidad es lo que pasa cuando se coloca la prueba de la tuberculina, usada para el diagnóstico de la tuberculosis. Cuando esta es colocada aparece una reacción en la piel si es que el individuo ha estado expuesto al microorganismo que causa la tuberculosis. Este tipo de hipersensibilidad es la responsable del rechazo de los injertos y de los trasplantes de órganos.³

Hipersensibilidad a las drogas

Las drogas y medicamentos pueden actuar como antígenos y causar una respuesta inflamatoria inducida inmunológicamente. Existen muchos factores de riesgo para producir una alergia (hipersensibilidad) a un medicamento. La vía de administración se relaciona con la severidad de la respuesta, la administración tópica puede causar un gran número de



reacciones al igual que la reacciones que pueden causar las vías de administración oral y parenteral³

La presencia de infecciones incrementa el riesgo de desencadenar una reacción alérgica.³

Pacientes con múltiples alergias es más probable que tengan una reacción ante la ingesta de medicamentos, y pacientes con enfermedades autoinmunes, tienen comúnmente reacciones adversas provocada por medicamentos³

Una anafilaxia sistémica puede tener consecuencias fatales por ejemplo, en caso de la penicilina que causa alrededor de 1 reacción por cada 10.000 pacientes, y esto causa alrededor de 300 muertes al año en Estados Unidos³

La alergia tipo II involucra a las inmunoglobulinas IgG e IgM³

El antígeno combinado con el anticuerpo y el sistema del complemento hace que se peguen a las células blanco, que usualmente son los eritrocitos, lo que causa que estas células se destruyan, causando un tipo de anemia llamada hemolítica³

Enfermedades Autoinmunes

El sistema autoinmune aprende fácilmente las diferencias entre las sustancias extrañas y las propias. A la capacidad de reconocer del sistema inmune y su poca sensibilidad hacia las células propias de nuestro cuerpo se le conoce como tolerancia inmunológica³

En la enfermedades autoinmunes, también llamadas enfermedades del tejido conectivo, esto no sucede, es decir las células propias del cuerpo no son toleradas por el sistema inmune, reconociéndola como antígenos.³

Estas enfermedades pueden afectar a una sola célula, a algún órgano en específico o pueden involucrar a múltiples órganos.³

En la cavidad bucal se presentan muchas lesiones que se desencadenan de algunas enfermedades autoinmunes, y una de estas es la estomatitis aftosa recurrente, y como se mencionó anteriormente, existen tres tipos principales de este padecimiento, que a continuación se describirán, al igual que algunas enfermedades sistémicas, las cuales presentan como características úlceras bucales³

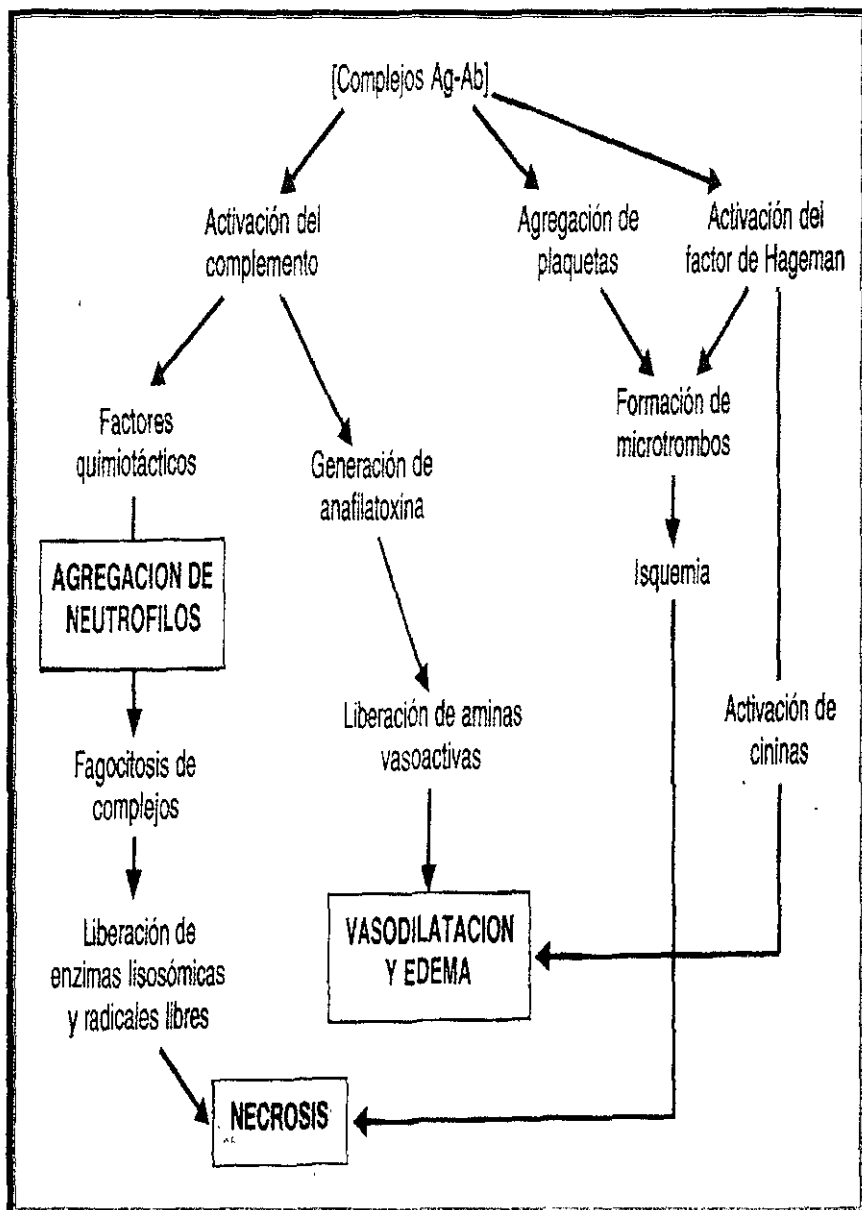


Fig 4 Esquema de la lesión tisular mediada por complejos inmunitarios.¹³



**MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS MEDIADOS POR PROCESOS
INMUNOLÓGICOS¹³**

TIPO	TRASTORNO	MEC. INMUNOLÓGICO
I TIPO ANAFILÁCTICO	Anafilaxis, algunas formas de asma bronquial	Formación de anticuerpo IgE (citotrópico), liberación de aminas vasoactivas y otros mediadores a partir de basófilos y células cebadas seguidas de reclutamiento de otras células inflamatorias
II TIPO CITOTÓXICO	Anemia hemolítica autoinmunitaria Eritroblastosis fetal. pénfigo vulgar	Formación de IgG, IgM unión al antígeno sobre las superficies de células blanco o lisis de la misma con la fracción C8 C9 del complemento activado o ADCC *
III ENF. POR COMPLEJOS INMUNITARIOS	Reacción de Arthus, enfermedad del suero, ciertas formas de glomerulonefritis aguda	Complejos antígeno-anticuerpo, activación del complemento, atracción de neutrófilos liberación de enzimas lisosómicas y otros fragmentos tóxicos
IV HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CÉLULAS (RETARDADA)	Tuberculosis, dermatitis por contacto, rechazo de trasplante	Sensibilización de linfocitos T, liberación de linfocinas y citotoxicidad mediadas por células T

*ADCC. citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo ¹³



REPARACIÓN

PROCESO DE REPARACIÓN

Cuando se produce una lesión local, la capacidad del cuerpo para sustituir las células muertas y reparar el daño es crítica para la sobrevivencia. La reparación se inicia en forma muy temprana en el desarrollo de la inflamación e intervienen dos procesos distintos.¹³

- 1) La regeneración del tejido lesionado por células parenquimatosas del mismo tipo, que algunas veces no dejan ningún rastro de la lesión previa¹³
- 2) Sustitución de tejido conectivo o fibroplasia, que en su estado permanente, constituye una cicatriz¹³

En la mayor parte de los casos, ambos procesos contribuyen a la reparación, además, la regeneración y la fibroplasia se determinan, por mecanismos parecidos, que incluyen crecimiento y diferenciación celular, así como las interacciones de la matriz celular.¹³

La renovación ordenada de los tejidos epiteliales de la piel y las vísceras requiere la presencia continua de la membrana basal. Esta matriz especializada extracelular funciona como un andamio extracelular para la regeneración exacta de las estructuras preexistentes.¹³

La conservación de la integridad de la membrana basal proporciona la especificidad del tipo celular y la polaridad e influye en la migración celular, crecimiento y morfogénesis durante la reparación.¹³

Las células del cuerpo se dividen en tres grupos en base a su capacidad de regeneración y su relación con el ciclo celular.¹³

Las células en división continua (cels. lábiles), las cuales siguen el ciclo celular de una mitosis y las siguientes proliferan durante toda la vida, sustituyendo a las células que se destruyen en forma continua. Los tejidos que contienen células lábiles incluyen a los epitelios de superficie como los escamosos estratificados de la piel, cavidad bucal, vagina y cervix, la mucosa de revestimiento de todos los conductos excretores de la glándula del cuerpo, entre muchos otros.¹³

Las células quiescentes (o estables), generalmente demuestran un nivel normal bajo de reepitelización, sin embargo pueden sufrir una división rápida en respuesta a una variedad



de estímulos y por lo tanto son capaces de reconstituir los tejidos de origen, en esta categoría se encuentran las células parenquimatosas de casi todos los órganos glandulares del cuerpo como el hígado, riñones y páncreas; también las células mesénquimatosas como los fibroblastos y el músculo liso y las células endoteliales vasculares. La posibilidad de regeneración de las células estables se ejemplifica mejor por la que tienen el hígado para regenerarse después de la hepatectomía y de la lesión química, viral o tóxica ¹³

Las células que no se dividen (permanentes) han salido del ciclo celular y no pueden sufrir una división mitótica en la vida postnatal. A este grupo permanecen las células nerviosas y las del músculo cardíaco y esquelético ¹³

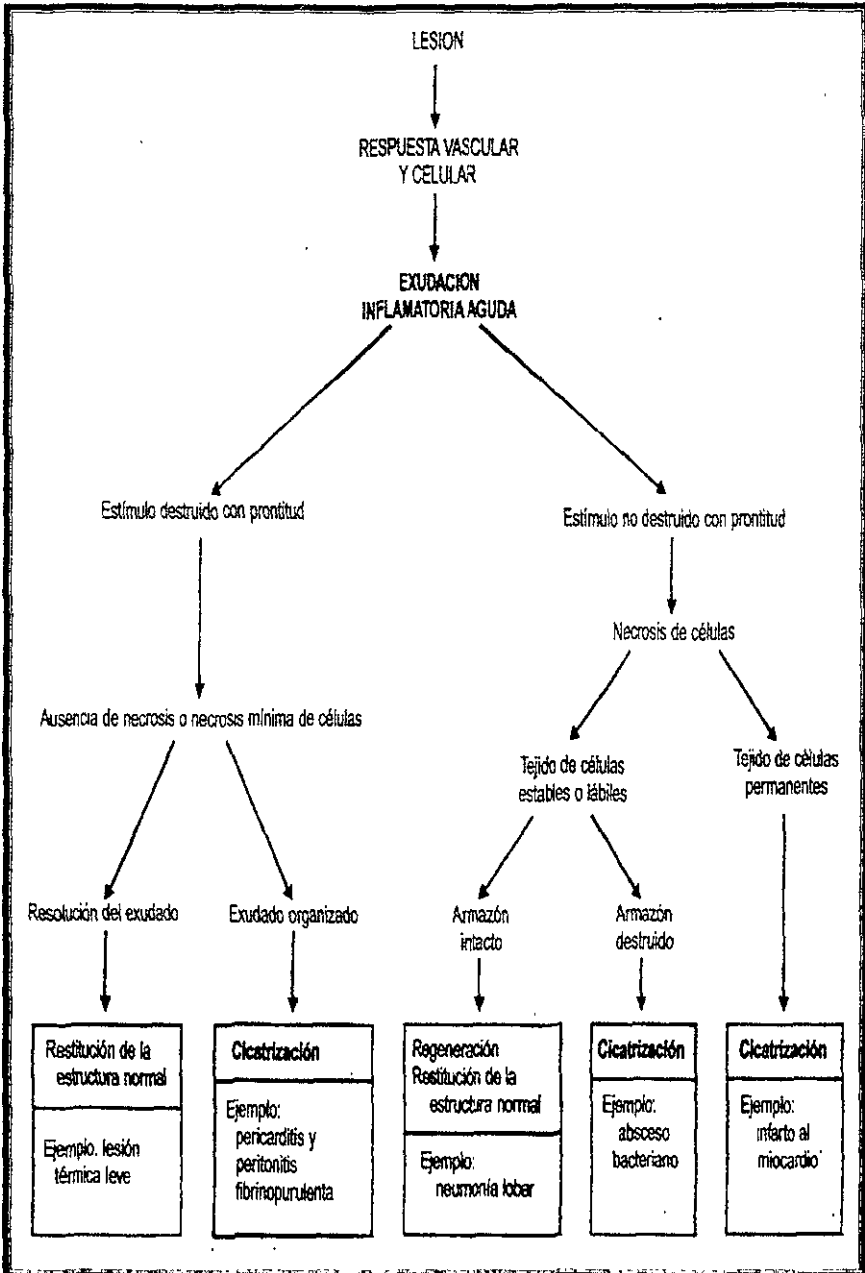


Fig 5 Vías para respuestas de reparación¹⁾



CONTROL DEL CRECIMIENTO CELULAR

La lesión, la muerte celular y la deformación mecánica de los tejidos pueden causar la proliferación celular.¹³

En la actualidad es claro que el crecimiento celular se controla en gran parte por los factores químicos en el ambiente, que originan o inhiben la proliferación celular. Un exceso de los estimulantes o una ausencia de inhibidores ocasionará un crecimiento neto en el caso del cáncer, en el cual hay un desarrollo incontrolado.¹³

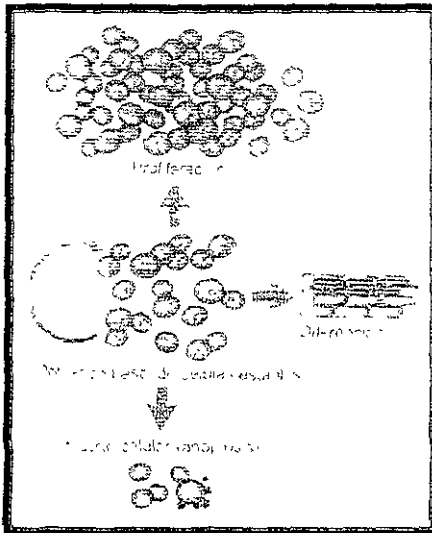


Fig 6 Mecanismos reguladores de la población celular¹³

El crecimiento y la diferenciación celular son centrales para el segundo proceso importante en la regeneración del daño tisular (sustitución de las células parenquimatosas no regeneradas por tejido conectivo, que con el tiempo produce una cicatriz). Existen cuatro componentes en este proceso.¹³

- ✓ Migración y proliferación de los fibroblastos.
- ✓ Depósito de matriz extracelular.
- ✓ Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- ✓ Maduración y organización de la cicatriz, conocido también como remodelamiento.¹³



El proceso de reparación se inicia en forma temprana en la inflamación. Algunas veces 24 horas después de la lesión. Los fibroblastos y las células endoteliales vasculares empiezan a proliferar para formar el tipo especializado del tejido (tejido de granulación) que es la característica de la regeneración.¹³

El término de tejido de granulación se deriva de un aspecto rosa, blando, granular, sobre la superficie de las heridas, pero son sus rasgos histológicos lo que definen: la proliferación de nuevos vasos sanguíneos pequeños y fibroblastos. La migración de los fibroblastos hacia el sitio de la lesión y su proliferación subsecuente sin duda se desencadenan por factores de crecimiento, los cuales, algunos estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas de tejido conectivo. En las etapas tempranas se forma más proteoglicanos, más tarde predomina el colágeno.¹³

Los nuevos vasos se originan mediante brotes o ramas de los vasos preexistentes, esto se llama angiogénesis o neovascularización, el cual es un proceso biológico importante, el cual también participa en el crecimiento progresivo de los tumores.¹³

Se necesitan por lo menos cuatro pasos en el desarrollo de un nuevo vaso capilar:

- 1) La degradación proteolítica de la membrana basal del vaso primitivo para permitir la formación de un brote capilar y la subsecuente migración celular.
- 2) La migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico
- 3) La proliferación de las células endoteliales, justo por detrás del frente que avanza de células emigrantes
- 4) La maduración de las células endoteliales y su organización en tubos capilares.¹³

Estos nuevos vasos tienen uniones interendoteliales permeables, que permiten el paso de proteínas y eritrocitos hacia el espacio extravascular. Por lo tanto el nuevo tejido de granulación con frecuencia es edematoso. De hecho, esta permeabilidad explica gran parte del edema que persiste en la evolución de las heridas mucho después que cesó la respuesta inflamatoria.¹³

Los macrófagos están presentes en el tejido de granulación, están muy ocupados eliminando del área del dentrito extracelular, la fibrina y otras sustancias extrañas, y si persisten los estímulos quimiotácticos apropiados, también se observan neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.¹³



También se presentan mastocitos en gran número. Conforme la herida evoluciona, existe un aumento en los componentes extracelulares, en su mayor parte colágeno y una disminución en el número de fibroblastos activos y de nuevos vasos. Muchos de los vasos sanguíneos característicos de las etapas tempranas sufren trombosis y su disolución y sus diversas células, son reabsorbidas y digeridas por los macrófagos¹³

El resultado final del tejido de granulación es una cicatriz compuesta de fibroblastos de aspecto inactivo, de forma fusiforme, colágeno denso, fragmento de tejido elástico, matriz extracelular y relativamente pocos vasos¹³

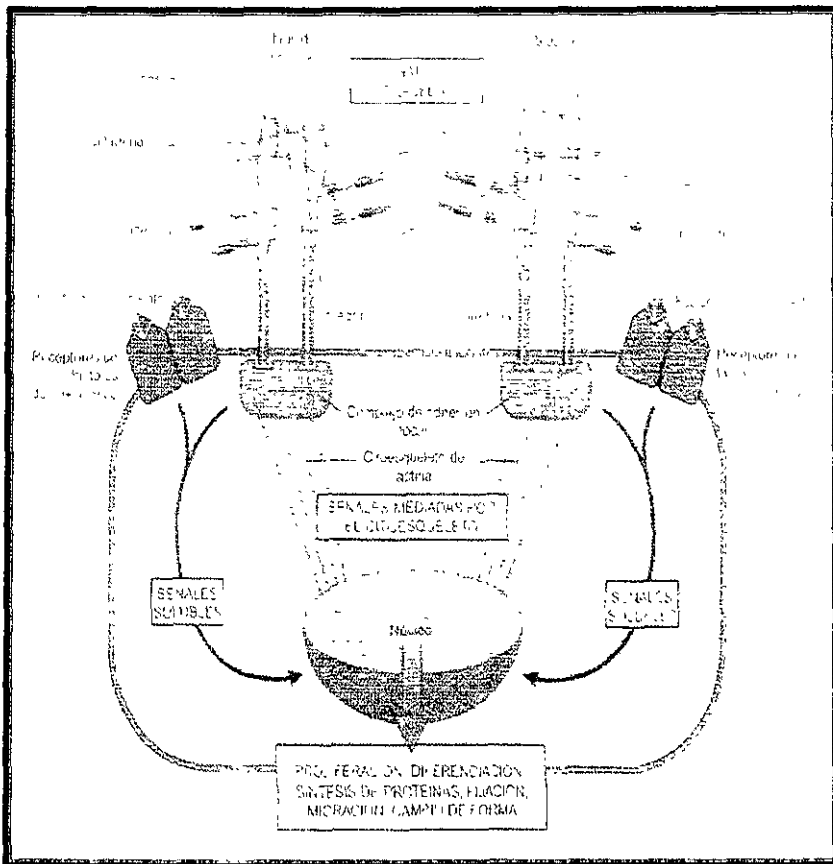


Fig 7 Factores de crecimiento¹³



DESCRIPCIÓN DE LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

El ejemplo menos complicado de la reparación de las heridas es la curación de una incisión quirúrgica limpia, no infectada, aproximada mediante suturas quirúrgicas¹³

Es a lo que se conoce como unión primaria o cicatrización de primera intención. La incisión causa la muerte celular de un número limitado de células epiteliales y de tejido conectivo así como la interrupción de la continuidad de la membrana basal epitelial. El espacio estrecho de la incisión inmediatamente se llena de sangre coagulada que contiene fibrina y células sanguíneas la deshidratación del coágulo de superficie forma la costra que cubre la herida.¹³

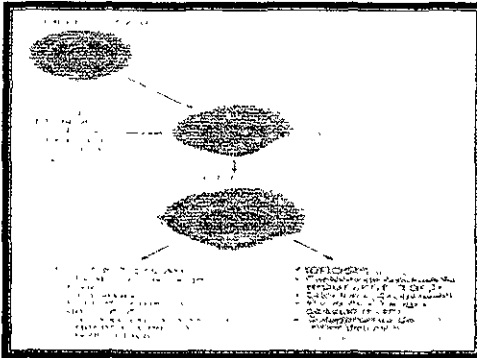


Fig 8 Activación de los macrófagos¹³

En 24 horas, aparecen neutrófilos en los márgenes de la incisión, que se desplaza hacia el coágulo de fibrina. La epidermis a nivel de los márgenes de la incisión se engruesa como resultado de actividad mitótica de las células basales y en 24 a 48 horas, migran brotes de células epiteliales a partir de los márgenes, y crecen a lo largo de ellos, depositando componentes de membrana basal al desplazarse. Se fusionan en la línea media por debajo de la costra superficial, produciendo así una capa epitelial continua pero delgada.¹³

Para el tercer día, los neutrófilos han sido reemplazados en gran parte por los macrófagos.¹³

El tejido de granulación invade en forma progresiva el espacio de la incisión. Ahora existen fibras de colágeno presentes en los márgenes de la incisión, pero al principio presentan una orientación vertical y no forman un puente en la incisión. Continúa la proliferación de células epiteliales, engrosando la capa de la cubierta epidérmica.¹³



Para el quinto día, el espacio incisional está lleno de tejido de granulación; la neovascularización es máxima, las fibrillas de colágeno se hacen más abundantes y empiezan a formar un puente sobre la incisión. La epidermis recupera su grosor normal y la diferenciación de las células de la superficie produce una arquitectura epidérmica madura con queratinización de la superficie ¹³

Durante la segunda semana, existe una acumulación continua de colágeno y fibroblastos. El infiltrado leucocítico, el edema y el aumento de la vascularidad desaparecen en gran medida. En este momento se inicia el proceso largo de blanqueamiento, logrado por el aumento de la acumulación de colágeno dentro de la cicatriz de la incisión, acompañado de regresión de los conductos vasculares ¹³

Para el final del primer mes, la cicatriz comprende un tejido conectivo celular desprovisto de infiltrado inflamatorio, cubierto ahora por una epidermis intacta. Los apéndices dérmicos, destruidos en la línea de incisión, se pierden en forma permanente. Después crece la fuerza tensora de la cicatriz, pero puede tardar meses el área de la herida sin obtener su fuerza máxima ¹³

Cuando existe una pérdida más extensa de células y tejido, como ocurre en el infarto, en la ulceración inflamatoria, en la formación de un absceso, en las heridas superficiales que crean grandes defectos, el proceso de reparación es más complicado. El denominador común en todas estas situaciones es un gran defecto tisular que se debe llenar. La regeneración de las células parenquimatosas no pueden reconstituir la arquitectura original ¹³

Crece abundante tejido de granulación a partir del margen para completar la reparación. Esta forma de unión se llama secundaria o cicatrización por segunda intención. ¹³

La cicatrización secundaria difiere de la primaria en varios aspectos. ¹³

- 1 Inevitablemente los grandes defectos tisulares en sus inicios tienen más fibrina y dentritos necróticos y exudados que se deben eliminar, por consiguiente, la reacción inflamatoria es más intensa ¹³
- 2 Se forman cantidades mucho mayores de tejido de granulación. Cuando ocurre un defecto grande de tejidos más profundos, como en una víscera, el tejido de



granulación con sus numerosos leucocitos exploradores son los encargados del cierre completo, ya que no puede ocurrir un drenaje hacia la superficie ¹³

- 3 Quizá la característica de diferencia más significativa es el fenómeno de contracción de a herida, que ocurre en las grandes heridas superficiales. La contracción se adjunta, en parte, a la presencia de miofibroblastos (fibroblastos alterados que tienen muchas de las características ultraestructurales y funcionales de las células de músculo liso contráctil) ¹³

MECANISMOS DE LA CICATRIZACIÓN DE LA HERIDAS

La cicatrización es un fenómeno complejo pero ordenado, que incluye una serie de procesos bien organizados. Incluyendo regeneración de células parenquimatosas. a la vez que migración y proliferación de éstas y de tejido conectivo, síntesis de la matriz extracelular, remodelamiento del tejido conectivo y de los componentes parenquimatosos y colagenización y adquisición de la fuerza de la herida. Los mecanismos subyacentes a muchos de estos eventos son similares a los que ocurren cuando durante la embriogénesis y también son relevantes al crecimiento anormal en el cáncer ¹³

Es importante enfatizar que es muy importante en la cicatrización de las heridas, las influencias de las interacciones entre las células y la matriz extracelular sobre los mismos procesos (migración, proliferación y diferenciación).¹³

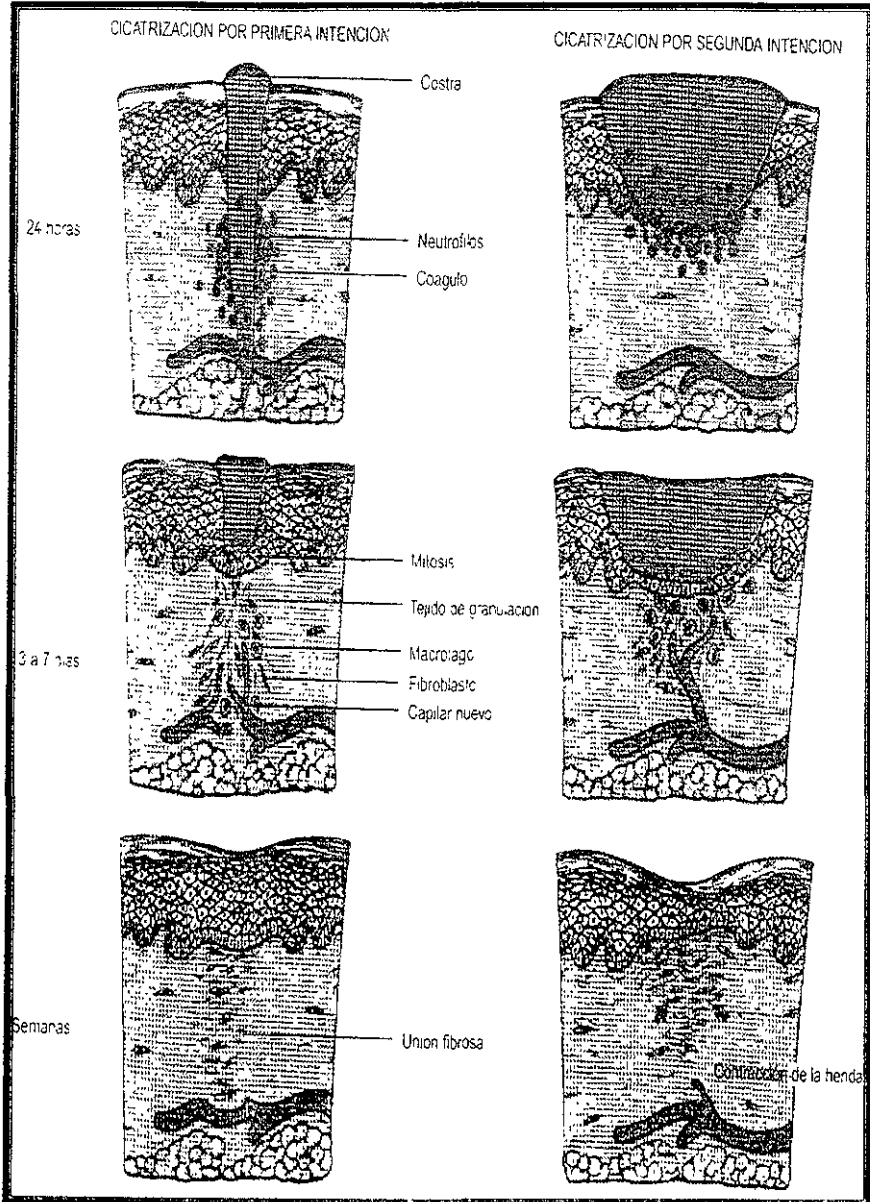


Fig 9 Etapas en la cicatrización de las heridas ¹³



ESTOMATITIS AFTOSA MENOR

La estomatitis Aftosa menor es la forma clínica de casi todas las lesiones de la EAR²
Aparecen en episodios con presencia de menos cinco úlceras a la vez.²

Se localizan en la mucosa glandular, respetando habitualmente las encías, el paladar duro y el dorso de la lengua²

Las lesiones son redondas, pero pueden ser elípticas si se localizan en criptas o pliegue lingual. Son superficiales, crateriformes, con bordes marcados y presentan una base blanco-amarilla con un halo eritematoso en la mucosa circundante²

La localización más frecuente son los labios, el paladar blando posterior y los pilares anteriores.²

Se clasifican como úlceras menores cuando tienen un tamaño menor a los 10 mm, y desaparecen en un periodo de 10 a 14 días. Estas lesiones provocan dificultad para hablar, comer, y afectan predominantemente a personas profesionales y de estrato socioeconómico alto. No tienen predilección por sexo y afectan a adolescentes y adultos jóvenes¹⁴

Los factores predisponentes para la aparición de estas lesiones son muchos, como factores hereditarios, factores psicológicos, traumatismos, descompensación hormonal, inmunosupresión, factores endocrinos, reacciones alérgicas, deficiencia de zinc. Aunque se piensa que los principales factores etiológicos son inmunológicos y factores microbiológicos^{2, 15}

El estreptococo forma L ha sido aislado de las lesiones, y la respuesta inmune mediada por células en el epitelio ha sido demostrado¹⁴

Histopatológicamente, durante la fase prodrómica o preulcerosa se observan discretos cambios tisulares, el cual consiste en un ligero infiltrado de linfocitos T (ayudadores) concentrado en zonas perivasculares del tejido submucoso. Más tarde se observan células T en el epitelio, con vacuolización y necrosis de algunas células epiteliales y, finalmente, con desintegración y ulceración del epitelio. Durante esta segunda fase el tejido conjuntivo contiene infiltrado denso de linfocitos del subtipo T₈ (supresores / citotóxicos). Los infiltrados perivasculares del tejido submucoso son más profundos de lo habitual en la respuesta celular inflamatoria ante lesiones leves en pacientes no aftosos. La superficie de la úlcera



esta recubierta por un exudado fibrinopurulento y una zona de tejido de granulación, con abundantes neutrófilos, macrófagos y células plasmáticas, pero escasos mastocitos y eosinófilos. Durante la fase de cicatrización se produce una transformación normal del tejido de granulación en tejido fibroso, con emigración epitelial sobre la superficie. Durante esta fase los linfocitos predominantes vuelven a ser los linfocitos T_4 .²

En cuanto al tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante es variado, propugnándose una diversidad de remedios. Dado que no existe tratamiento alguno para prevenir la predisposición a futuros ataques, los tratamientos se dirigen a disminuir la intensidad y duración de cada episodio. El tratamiento más eficaz es la aplicación de corticoides tópicos, especialmente los de mayor potencia, en forma de gel o crema. Cuando existen pocas lesiones y en zonas de la boca accesibles para el paciente, se ha empleado la administración de agentes químicos cauterizantes o astringentes, como polvo de aluminio o ácido bórico en polvo, para reducir la duración de las lesiones. Además de esterilizar la herida, estos agentes producen una capa de tejido desvitalizado del propio paciente, que actúa como apósito oclusivo sobre la lesión, separando el medio oral de la respuesta inmunitaria tisular. Aunque esto no impide que aparezcan nuevas lesiones, la reducción de su duración es muy útil para el paciente. Los enjuagues orales con antimicrobianos como clorhexidina y tetraciclinas alivian temporalmente a algunos pacientes, y empleados diariamente durante un brote, permiten alargar el intervalo entre los episodios. Si se halla una deficiencia de ácido fólico, vitamina B_{12} o hierro, los suplementos dietéticos pueden resultar útiles. Los pacientes sensibles al gluten requieren modificación dietética a largo plazo. La disminución de las lesiones orales suele coincidir con mejoría en el tracto gastrointestinal.²

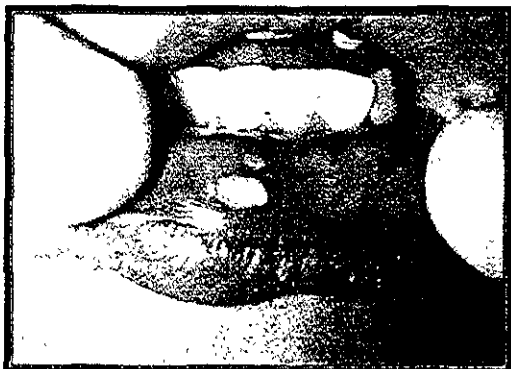


Fig.10 EAR menor²



Fig.11 EAR menor histológica²



Fig 12 EAR menor en la lengua.¹⁰

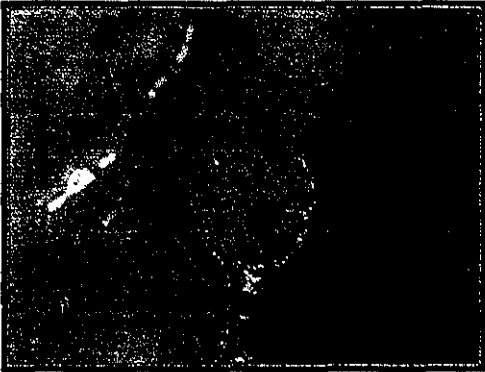


Fig.13 EAR menor en el labio¹⁰



ESTOMATITIS AFTOSA MAYOR

Enfermedad de Sutton, periadenitis mucosa necrótica recurrente

La estomatitis aftosa mayor es rara aunque representa la segunda forma más frecuente de EAR. Antiguamente se conocía como *Periadenitis Mucosa Necrótica Recidivante*, lo que refleja la propensión de las lesiones a aparecer sobre áreas de la mucosa con gran cantidad de glándulas salivales menores.²

Las úlceras mayores son más grandes en tamaño, aparecen una o dos úlceras superficiales, son dolorosas, provocan dificultad para alimentarse, en especial cuando las lesiones se localizan en la cara posterior de la boca, y persisten en la cavidad bucal por un tiempo más prolongado, miden más de 10 mm, su periodo de evolución es de 2 – 6 semanas, dejan cicatriz, el número de lesiones varía de 1 a 10, afecta a la mucosa labial, paladar blando, en las tonsilas y el istmo de las fauces.¹⁵

Las lesiones son crateriformes, más profundas que las de la estomatitis aftosa menor.²

Afecta a adultos jóvenes, no tiene predilección por sexo, y dejan cicatriz.¹⁴

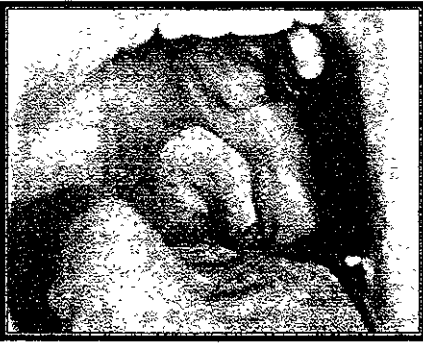
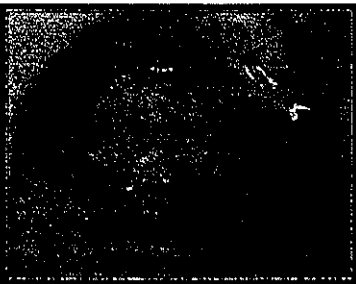
Al igual que en las úlceras aftosas menores, no se conoce la causa por la cual aparecen, aunque se piensa que también es causado por un defecto inmunitario. Su diagnóstico diferencial se hace con neutropenia cíclica y agranulocitosis.²

Estas lesiones suelen aparecer hasta después de la pubertad y en algunos pacientes pueden dar problemas hasta durante 20 años. Las lesiones profundas y persistentes pueden infectarse secundariamente con organismos bacterianos y hongos. Cuando se produce su reparación suele aparecer una cicatriz con retracción tisular. Esto es raro en la superficie mucosa de la boca, ya que en la mayoría de las lesiones leves cicatrizan sin formación evidente de cicatriz.²

Histopatológicamente, los cambios tisulares son semejantes a los de la estomatitis aftosa menor. La inflamación se extiende en profundidad hacia el tejido conjuntivo y se forma un gran infiltrado linfocitario perivasculares. La superficie de la úlcera está bien cubierta por un exudado fibrinopurulento, sobre tejido de granulación. El periodo de cicatrización de las lesiones prolongadas difiere de la estomatitis aftosa menor en que la destrucción del tejido conjuntivo suele ser más extensa y requiere la reposición de gran cantidad de estructuras normales con tejido cicatrizal para su completa reparación.²



En cuanto al tratamiento suele exigir el uso de corticoides tópicos y sistémicos a corto plazo. Pueden añadirse colutorios antimicrobianos para reducir o prevenir la infección secundaria. En ocasiones suele ser necesario el empleo de anestésicos tópicos para permitir la ingesta de alimentos. Si las lesiones se sitúan en la zona posterior de la boca, los anestésicos tópicos han de emplearse con precaución, ya que la extensión del efecto anestésico a la epiglotis podría tener consecuencias graves para el paciente al deglutir.²

Fig 14 EAR mayor²Fig.15 EAR mayor.²Fig.16EAR mayor en el paladar¹⁹



ULCERAS HERPETIFORMES

Las úlceras herpetiformes en apariencia son similares a las úlceras menores, pero a diferencia de estas se presentan en mayor número. Las lesiones miden de 1 a 3 mm de diámetro, las lesiones desaparecen en un periodo de 7 a 10 días, presentan alta recurrencia, se presentan predominantemente en el sexo femenino¹⁵. Afectan a las mucosas glandulares y queratinizadas².

Las úlceras herpetiformes es la forma más frecuente de EAR y la peor diagnosticada. A menudo se confunden con infecciones primarias por el virus del herpes simple, a las que clínicamente se parecen mucho.²

Los pacientes con úlceras herpetiformes sufren episodios prolongados de lesiones intraorales, ampliamente diseminadas, en forma de úlceras crateriformes superficiales y pequeñas (3-6 mm de diámetro). Cada episodio puede durar semanas o meses y algunos pacientes pueden presentar lesiones casi continuamente a lo largo de varios años. Durante ataques prolongados, unas lesiones se repararán mientras aparecen continuamente otras nuevas. Raramente afectan a pacientes en los últimos años de la adolescencia, como es frecuente en la estomatitis aftosa menor, o en la infancia, como es frecuente en la estomatitis herpética, entidad a las que se parecen clínicamente las úlceras. Aunque la mayoría de las lesiones afectan casi exclusivamente a mucosa glandular, también pueden aparecer en superficies queratinizadas².

Un rasgo típico de esta entidad es que el dolor es más intenso de lo que correspondería al tamaño de las lesiones².

Dada la facilidad con la que se confunden las lesiones aftosas herpetiformes con la estomatitis herpética primaria, a menudo son necesarias pruebas de laboratorio para descartar etiología vírica. Los frotis citológicos no muestran los efectos citopáticos de las infecciones víricas, ni aparecen las células epiteliales multinucleadas típicas de dichas infecciones víricas. Los cultivos víricos, la inmunofluorescencia para el antígeno del virus del herpes y el estudio ultraestructural dirigido a determinar la presencia de dicho virus son negativos².

Histopatológicamente, las características microscópicas de las lesiones son idénticas a las de las lesiones de la estomatitis aftosa menor. Las lesiones tienden a ser superficiales, con escasa destrucción de tejido conjuntivo, por lo que no se forman cicatrices².



En cuanto al tratamiento, se emplean corticoides a dosis bajas para prevenir la recidiva rápida de lesiones durante un ataque prolongado. Dado el gran número y la dispersión de las lesiones, el tratamiento con corticoides tópicos o cauterización química no es práctico ni eficaz. Algunos pacientes han obtenido alivio transitorio con enjuagues orales con tetraciclinas. En otros pacientes este tipo de tratamiento tiene poca eficacia²



Fig 17 EAR Herpetiforme²



Fig 18 EAR herpetiforme¹⁰



SÍNDROME DE BEHCET'S

Trastorno sistémico, de origen desconocido. Afecta a jóvenes y adultos de edad media afecta preferentemente al género femenino ²

Actualmente la etiología de este síndrome es desconocida. Se ha demostrado que muchos pacientes con este síndrome poseen anticuerpos circulantes específicos para un virus herpes, más sin embargo estos datos son insuficientes para atribuirle un origen vírico ²

Es un síndrome muco-oculocutáneo, representa un desorden inmunológico, caracterizado por la presencia de úlceras aftosas en la cavidad oral, conjuntivitis, y úlceras anogenitales ¹⁴

El estreptococo forma L ha sido relacionado con este padecimiento. No siempre se presentan todos los signos de la tríada ¹⁴

Las úlceras son pequeñas, con una pseudomembrana blanca rodeada por un halo eritematoso ¹⁴

Los pacientes suelen presentar lesiones oculares de intensidad variable desde fotofobia hasta uveítis ²

La presencia de úlceras orales, anogenitales y oculares similares a aftas suelen bastar para dar el diagnóstico de síndrome de Behcet ²

Otras manifestaciones frecuentes del síndrome son artralgias, tromboflebitis, afectación del SNC y lesiones cutáneas maculares y pustulosas ²

En los hombres las lesiones genitales aparecen en el pene y escroto. En las mujeres, la parte más frecuentemente afectada es la vulva. ¹⁴

Las afecciones gastrointestinales se presentan en forma de diarrea, y dolor gástrico ¹⁴

Los signos extraorales son suficientes para diferenciar esta enfermedad de una simple afta ¹⁴

Cuando las características dominantes son artritis, dermatitis en palmas de la mano y plantas del pie, conjuntivitis y ulceración genital, corresponderían al síndrome de Reiter's ¹⁴



Estas dos entidades patológicas son probablemente variantes de algún proceso inmunopatológico.¹⁴

El tratamiento consiste en esteroides sistémicos ¹⁴

Histopatológicamente, los cambios tisulares de las lesiones ulcerosas son similares a los de la estomatitis aftosa menor, salvo que el componente celular es más llamativo. Las paredes de los vasos sanguíneos presentan infiltrado de células inflamatorias que originan una vasculitis grave que parece destruir las paredes vasculares ²

En cuanto el tratamiento, aunque la enfermedad puede remitir espontáneamente durante periodos prolongados, en la mayoría de los pacientes es necesario el uso de corticoides sistémicos para aliviar los síntomas y prevenir lesiones oculares graves durante cada episodio ²



Fig.19 Lesión ocular¹⁹

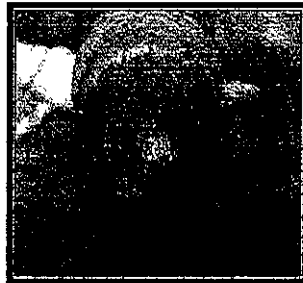


Fig 20 y 21 Lesiones genitales.¹⁹



TRATAMIENTO

Debido al desconocimiento de los factores etiológicos no se dispone de un tratamiento en específico, se han utilizado una gran diversidad de métodos y sustancias como terapéuticas, que sólo han podido atenuar los síntomas clínicos ¹⁶

Es importante señalar que aún no se ha encontrado un fármaco capaz de prevenir de forma fiable la recidiva. Además los resultados no son muy satisfactorios y casi todos los tratamientos precisan de unos días para lograr la reducción de la sintomatología, por lo que subyace la duda de si la curación es una consecuencia de la terapéutica prescrita o si se debe a la propia evolución natural de la enfermedad ¹⁶

Medidas terapéuticas locales en la EAR

**Anestésicos locales* - Proporcionan un alivio inmediato de dolor durante un periodo breve, de 10-15 minutos. Su uso está indicado en el caso de EAR, justo antes de las comidas, para facilitar la alimentación de los pacientes ¹⁶

Se puede usar lidocaína a concentraciones del 5% en colutorios, de 6-8 veces al día, o bien, al 2% en inyecciones perilesionales, mezclada o no con corticoides ¹⁶

También se usa la benzocaína en orabase o el clorhidrato de dilonina al 0.5% en forma de colutorio. ¹⁶

**Antibióticos* - Las tetraciclinas son muy empleadas en la EAR. Su modo de acción se piensa que es fundamentalmente antimicrobiano, basado en la teoría de que la sobreinfección de las lesiones retarda su curación y aumenta su sintomatología. No obstante el hecho de que las tetraciclinas han mostrado un efecto benéfico, no microbiano, en algunas enfermedades cutáneas, ha animado a estudiar si las propiedades similares a las antiinflamatorias de las tetraciclinas también pudiesen ser utilizadas en la inflamación causada por la EAR, ya que parece tener un efecto directo sobre la acción de los neutrófilos, por inhibición de la colagenasa tipo MMP-8 (metalproteínasa de la matriz-8), implicada en la destrucción tisular observada en la EAR. Sin embargo la aplicación de enjuagues de clortetraciclina al 0.05%, por un minuto, tres veces al día, por 4 días, disminuye las molestias causadas por las lesiones e inicia la duración de éstas, pero no parece reducir los niveles de colagenasa salival ¹⁶



Las pautas de indicación han sido varias: enjuagues frecuentes de clortetraciclinas, disolviendo 250 mg en 10 mililitros de agua o en 180 ml de agua, realizando enjuagues de tres minutos, 4 veces al día, durante 3-5 días. Reducen el dolor, el tiempo de evolución y la severidad de las lesiones, pero no modifica la tasa de recurrencia. También se ha conseguido alargar la fase de remisión con el tratamiento sistémico continuo con tetraciclina y un tipo semisintético de ésta, la doxiciclina.¹⁶

Suele recomendarse administrar la medicación lo más próximo posible a las lesiones y no ingerir nada hasta pasada una hora, o administrarla después de las comidas, pues los productos lácteos desactivan las tetraciclinas y deben ser eliminados de la dieta del paciente durante el tratamiento.¹⁶

Las tetraciclinas se contraindican en pacientes con hipersensibilidad demostrada y en mujeres embarazadas, niños menores de 8 años, ya que, cuando son ingeridas, se acumulan en los tejidos dentarios en formación, produciendo pigmentaciones dentarias permanentes.¹⁶

**Fármacos antifúngicos* - El clotrimazol, el ketoconazol, el miconazol y la nistatina, se han empleado para el manejo de la estomatitis aftosa recurrente, aunque su utilidad ha sido bien estudiada. El empleo de soluciones de 10 mg de clotrimazol cada 12 horas durante el periodo de administración de las tetraciclinas, acelera la resolución de la EAR y disminuye el crecimiento fúngico.¹⁶

**Antisépticos*.- El gluconato de clorhexidina, es un antiséptico que evita la sobreinfección de las lesiones, puede reducir el dolor y aumentar el intervalo de tiempo entre los brotes pero no puede prevenir las recidivas. Se utiliza en colutorios al 0.2% o al 0.1%, realizando enjuagues con 10 ml de colutorio durante 1 minuto, 3-4 veces al día, después de las comidas.¹⁶

También puede emplearse en forma de gel al 1%, en tres aplicaciones diarias, durante cinco semanas, reduciendo la duración y severidad de las lesiones.¹⁶

Se han encontrado mejores resultados, por su fácil manejo y mejor distribución.¹⁶

Con su empleo al 0.2% se ha observado una disminución en el tamaño de las lesiones y en su número así como la evolución de las mismas.¹⁶



Al comparar el gluconato de clorhexidina al 0.12% y el acetónido de triamcinolona al 0.025% bajo una barrera de cianoacrilato, no se han encontrado evidencias significativas, las dos disminuyeron el dolor casi inmediatamente después de su aplicación¹⁶

En otro estudio en donde se comparaban los efectos entre el gluconato de clorhexidina y el clorhidrato de bencidamina y un placebo en un periodo de tres meses, no se obtuvieron diferencias significativas entre ninguno de los dos grupos¹⁶

Entre los problemas con el uso de las preparaciones de clorhexidina se encuentra la formación de cálculo dental, alteraciones del gusto, pigmentaciones en los dientes, lengua y restauraciones dentarias¹⁶

Otro antiséptico utilizado en la terapia de la estomatitis aftosa recurrente es la hexetidina, el cual es un análogo de la clorhexidina para el manejo de la EAR.¹⁶

Chadwick y cols., realizaron un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de un colutorio de hexetidina al 0.1% en el tratamiento de EAR menor¹⁶

La administración de enjuagues con 15 ml, de un minuto de duración, tres veces al día, no proporcionó ningún efecto benéfico en los pacientes. Sin embargo, los autores subrayaron que el cuidado de los pacientes junto con la provisión de productos para enjuagues, puede promover una respuesta benéfica, ya que se observó una mejora significativa durante el periodo del segundo tratamiento, independientemente de si se utilizó el colutorio activo o el placebo¹⁶

Dentro de los estimulantes del sistema peroxidasa, se encuentran las enzimas como la aminoglucosidasa y la glucosidasa, las cuales generan la producción de peroxidasa capaces de activar a la lactoperoxidasa salival, que es la que presenta actividad antimicrobiana.¹⁶

Los estudios con dentríficos con estas enzimas han conseguido una remisión de las molestias y duración de las lesiones, pero los datos no han sido significativos estadísticamente en comparación con los controles. Para reforzar la acción estimulante del sistema peroxidasa salival, que es la que presenta actividad microbiana, se han asociado en colutorio las enzimas glucosidasa y aminoglucosidasa con la hidroxiquinolona y el zinc, cuyos efectos in vitro para inhibir la formación de ácido bacteriano están comprobados. A



dosis de 5 ml de colutorios, 2 veces al día durante un periodo de 2 meses, ha demostrado ser un método efectivo para el control de los ataques severos de EAR ¹⁶

Los colorantes vitales asociados entre sí (verde de metilo, azul de metileno, y violeta de genciana) previenen las sobreinfecciones, sin interferir con los fenómenos locales de reparación, favoreciendo la reepitelización de la lesión. También las sales de acrinidinas en tabletas (colorantes bactericidas de espectro más amplio que los anteriores) permiten realizar una antisepsia más activa que las de los enjuagues o colutorios. ¹⁶

El ora-5, forma comercial de un antibacteriano de acción tópica compuesto por sulfato de cobre, yodo, yoduro potásico y un 1.5% de alcohol, puede ser útil para mejorar el dolor, el tamaño y la duración de las aftas. El mecanismo exacto por el cual actúa es incierto. El efecto antiálgico puede deberse a la disminución de la infección bacteriana en la lesión o a la coagulación de las proteínas superficiales en la úlcera debido al sulfato de cobre. ¹⁶

El listerine contiene ácido benzoico, salicilato de metilo, diferentes esencias y un 96% de alcohol. Meiller y colaboradores, al estudiar los efectos de su empleo durante un periodo de seis meses, llegaron a la conclusión clínica de que su uso produce una reducción de dos días en la duración de las lesiones, al igual que una disminución en el dolor. ¹⁶

El peróxido de hidrógeno al 1.5%, seguida de la aplicación de esteroides tópicos puede ser de ayuda en la resolución de las lesiones. ¹⁶

**Corticoides tópicos* - Los corticoides tópicos son probablemente el arma terapéutica más valiosa que se tiene en la actualidad para controlar los brotes de la EAR. Su empleo tanto tópico como sistémico, se basa en la presunción de que las úlceras son el resultado de un proceso inflamatorio no infeccioso. Poseen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. ¹⁶

La aplicación tópica de corticoides está indicada en la estomatitis aftosa menor. Puede administrarse en forma de colutorio, pomada, gel o aerosol. Sus efectos son especialmente marcados cuando su aplicación se realiza en la fase inicial de la ulceración. Se han mostrado eficaces tanto para la reducción del dolor, como para acortar la duración de las lesiones y alargar los periodos de recurrencia, sin embargo no evitan su aparición. La mayoría de ellos se suelen combinar y aplicar con un adhesivo como el orabase para prevenir que se eliminen rápidamente. ¹⁶



Pomadas de corticoides - Si las lesiones son numerosas o afectan a diversas localizaciones pueden emplearse el acetónido de triamcinolona al 1% con orabase cada 4-6 horas después de las comidas, secando previamente el lugar de la aplicación, o a concentraciones de 0.05-0.1% ,tres veces al día. Una vez aplicado el esteroide, no se puede comer ni beber durante 30 minutos por lo menos ¹⁶

También la fluocinolona al 0.05% sobre las lesiones, 5 veces al día durante 6 semanas, parece reducir el tiempo y duración de las lesiones, y aumenta el periodo entre cada recurrencia. ¹⁶

La desoxicortisona al 0.25% y el fluocinónido al 0.05%, mezclados con orabase, parecen ser igualmente para las lesiones únicas, y con el valeriato de betametasona en unguento al 0.1% también se han obtenido resultados exitosos ¹⁶

Geles de corticoides se ha usado el 17-benzoato de betametasona ¹⁶

Corticoides en aerosol - Se usa en aquellos casos en los que el acceso a las lesiones es difícil, pueden utilizarse el valeriato de betametasona en forma de aerosol. Sus resultados son los mismos que en la de la aplicación tópica ¹⁶

Colutorios de corticoides - Los colutorios existentes en esta forma han resultado ser muy eficaces, sobre todo cuando existen numerosas úlceras dispersas. En esta presentación se encuentra la dexametasona(0.5 mg de dexametasona/5 ml) cada 12 horas ¹⁶

Comprimidos de corticoides - Se han empleado comprimidos de hemisuccinato de cortisona dejándolos disolver lentamente en la boca, cada 4-6 horas mientras dura la fase aguda ¹⁶

Infiltraciones perilesionales de corticoides. Las infiltraciones perilesionales son una vía de administración reservada para aquellos casos en los cuales las lesiones son muy grandes, dolorosas y de lenta cicatrización. Se realizan con un preparado de triamcinolona (0.5 ml a 1 ml), una vez a la semana, mientras duran las lesiones. Estas infusiones ofrecen buenos resultados en algunos casos de aftas mayores, dolorosas, solitarias, resistentes a los esteroides tópicos en pacientes con SIDA. Se logra un alivio del dolor durante las 24-48 horas después de haberse aplicado y no se han observado complicaciones ¹⁶



Los efectos secundarios de los corticoides están prácticamente ausentes en esta vía de administración, pero si las lesiones son grandes o se trata de un paciente diabético insulínoddependiente, esta puede estar contraindicada.¹⁶

**Analgésicos y antiinflamatorios*

Clorhidrato de bencidamina, es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo del grupo de los inodoles. Se ha empleado al 0.15% en enjuagues, tres veces al día, produciéndose un alivio transitorio de las molestias. Sin embargo, no ha demostrado tener más ventajas que un placebo.¹⁶

Carbenoxolona sódica, es un triterpeno pentacíclico derivado del ácido glicirricínico que se extrae de la raíz del regaliz. Presenta propiedades antiulcerosas y protectora de la mucosa gástrica, así como antiinflamatorias. Con su uso en forma de enjuague diario se reduce la gravedad de la estomatitis aftosa recurrente. Se ha logrado disminuir el dolor y el número de las lesiones, y parece tener propiedades para reducir la duración y profundidad de las lesiones, debido a su capacidad de cicatrización, pero no es efectiva para evitar o reducir las recurrencias.¹⁶

**Crioterapia* - Para calmar el dolor de las aftas, algunos clínicos, han utilizado aplicaciones suaves de nieve carbónica sobre las lesiones.¹⁶

**Laserterapia*.- La terapia con rayos Láser de baja frecuencia han sido propuestas para el tratamiento de las aftas por sus efectos antiinflamatorios, por su acción analgésica y en base a su eficacia como bioestimulante celular e inductor cicatrizal. Se considera un tratamiento fácil, que carece de efectos secundarios y contraindicaciones y produce un efecto paliativo en las lesiones.¹⁶

Alvarez y cols, utilizando el láser infrarrojo de arsenio-galio sobre un grupo de 30 pacientes, llegaron a la conclusión de que la radiación láser debe ser considerada como el tratamiento de primera elección en la estomatitis aftosa recurrente, tras la observación de la desaparición de los síntomas y la cicatrización de las lesiones en 2-3 sesiones.¹⁶

El láser de helio-neón ha demostrado también evitar el dolor de las lesiones, incluso desde el primer día de tratamiento, acelerando la evolución de las lesiones. También parece presentar cierto valor en la prevención de las recidivas, pero es difícil determinar la zona e irradiación y la dosis a aplicar.¹⁶



Con el láser de dióxido de carbono se ha conseguido la reducción o eliminación del dolor y la evolución de todas las lesiones en 7-10 días, con un mínimo de edema. No obstante, aún se ignora como modula o altera la respuesta dolorosa quimiotáctica o neurológica y cura las lesiones de los tejidos bucales. También se ha utilizado con éxito el láser de neodimio en los tres tipos de estomatitis aftosa recurrente ¹⁶

**Astringentes químicos.*- Las sustancias cáusticas producen un buen efecto analgésico y pueden ser útiles para el tratamiento de lesiones pequeñas, individuales o incipientes. Las soluciones como el nitrato de plata puede aplicarse con un algodón sobre el afta. Es una terapéutica dolorosa, pero normalmente es eficaz para eliminar las molestias de las lesiones. ¹⁶

La *ionoforesis (medicación eléctrica)* parece ayudar a la penetración del medicamento al interior de la lesión. También se ha empleado el ácido tricloroacético al 33% ¹⁶

**Miscelánea*

Prostaglandina E2 (PGE2) - Las prostaglandinas, lípidos biológicamente activos producidos por el organismo, participan en la modulación de la respuesta inflamatoria. Algunas de ellas poseen un efecto citoprotector de la mucosa. En un ensayo clínico controlado, doble ciego, la prostaglandina E2 se aplicó en gel a dosis de 0.3% mg, dos veces diarias, durante 10 días. Los resultados fueron que los pacientes presentaron un menor número de nuevas lesiones que los del grupo placebo, lo que sugiere que la PGE2, puede tener una actividad útil profiláctica en la estomatitis aftosa recurrente. No obstante, no se apreciaron diferencias significativas entre el gel de PGE2 y al placebo en términos de velocidad de curación o disminución del dolor de las lesiones ya establecidas. La mejora del flujo sanguíneo de la mucosa y la integridad microvascular podrían ser relevantes en la aparente citoprotección observada en el estudio. No debe prescribirse en mujeres embarazadas debido al efecto mitótico de la PGE2 en el útero. Aunque, quizás, la cantidad de fármaco absorbido en la aplicación tópica bucal sea demasiado pequeña como para tener algún efecto sistémico sobre la musculatura uterina ¹⁶

Película de hidroxipropil celulosa (Zilactin).- El gel de zilactin es un producto con propiedades de adherencia a la mucosa. Al ser aplicado sobre las lesiones, forma una película blanca opaca muy adherente, permaneciendo sobre estas un tiempo promedio de 3-92 horas, este tiempo es superior al observado cuando se utiliza el orabase (preparado de carboximetilcelulosa), que es de unas 1-38 horas. Proporciona un significativo alivio



sintomático del dolor causado por las aftas y protege las zonas ulceradas de los irritantes de los alimentos, principalmente por la hidroxipropilcelulosa que contiene. Los ácidos salicílicos y bóricos también son ingredientes del Zilactin, pero tiene un menor efecto terapéutico. Otros autores han comentado que el principal componente del Zilactin es el ácido tánico y que la adherencia de la película de esta sustancia dura más de 6 horas dentro de la boca, disminuyendo el grado y duración de los síntomas.¹⁶

Dentríficos sin laurilsulfato sódico (LSS) - Es un detergente sintético con efecto desnaturalizante, utilizando los dentríficos, que también han sido implicados en la etiología de la estomatitis aftosa recurrente. Herlofson y cols., examinaron el efecto de un dentrífico, sin lauril sulfato sódico, comparándolo con uno que lo tenía en una concentración de 1.2% y los resultados presentaron una significativa reducción en el número de las lesiones al utilizar el que estaba exento de LSS y una reducción en la incidencia de las mismas en un 70%.¹⁶

Ciclosporina tópica - Con la utilización de este fármaco en enjuagues se ha conseguido reducir el tamaño de las lesiones aftosas, así como el dolor y el eritema producido por éstas, aumenta el tiempo entre cada episodio de la estomatitis aftosa recurrente. La dosis que se ha utilizado es de 500 mg tres veces al día.¹⁶

Desbridamiento de las lesiones.- Charles E. Harsfield describió un método efectivo de autotratamiento ambulatorio para reducir los síntomas y acelerar la resolución de las lesiones. Consiste en instruir a los pacientes para esperar la parición de un área ulcerada y tras su localización, se anestesia tópicamente y con un aplicador de frío se extrae el tapón necrótico de la lesión. Una vez eliminada la superficie necrótica, el dolor disminuye.¹⁶

Normalmente, este desbridamiento se acompaña de una ligera hemorragia que se resuelve rápidamente y es signo de que el tejido necrótico ha sido retirado. Si existe dolor durante el desbridamiento puede aplicarse acetónido de triamcinolona al 0.1% en carboximetilcelulosa sódica. Se realiza el desbridamiento 3 veces al día, 3 días, o hasta que las molestias han sido adecuadamente reducidas. Si una lesión dura más de dos semanas, se debe realizar una nueva evaluación del paciente.¹⁶



	REDUCCIÓN DEL DOLOR	REDUCCIÓN TIEMPO DE CURACIÓN	REDUCCIÓN TASA DE RECIDIVAS	MECANISMOS DE ACCIÓN
LIDOCAÍNA	SI	NO	NO	ANESTESIA LOCAL
CLORTETRACICLINA	SI	SI	NO(Sí en tratamiento sistémico)	ANTIMICROBIANO ANTINFLAMATORIO (EN ESTUDIO)
CLORHEXIDINA	SI	SI	SI	ANTIMICROBIANO
CORTICOIDES	SI	SI	SI	ANTINFLAMATORIO INMUNOSUPRESOR
ESTIMULANTES DEL SISTEMA PEROXIDASA	SI	SI	SI	ANTIMICROBIANO
ORA-5	SI	SI	?	ANTIBACTERIANO
CARBENEXOLONA SÓDICA	SI	SI	NO	ANTINFLAMATORIO ANTIULCEROSO
LASERTERAPIA	SI	SI	SI(He-Ne)	ANTINFLAMATORIO ANALGÉSICO BIOESTIMULANTE INDUCTOR DE LA CICATRIZACIÓN
PGE2	?	?	SI	CITOPROTECTOR
DENTÍFRICO SIN LSS	?	?	SI	ELIMINACIÓN AGENTE PRECIPITANTE
CICLOSPORINA	SI	SI	SI	INMUNOSUPRESOR

FÁRMACOS LOCALES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EAR¹⁶



CORTICOESTEROIDES TÓPICOS¹¹

TRATAMIENTO BASE:

**PARA EL ALIVIO TEMPORAL DE LOS SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LESIONES
ULCERATIVAS E INFLAMATORIAS ORALES.**

VALERATO DE BETAMETASONA, POMADA

AL 0.1% VALISONE (SCHERING)

Tubo de 15gm (45gm)

Aplicar en las lesiones bucales después de las comidas y antes de acostarse

FLUOXINONIDE GEL

AL 0.05% LiDEX (SYNTEX)

Tubo de 15gr (30gr)

Aplicar en las lesiones bucales después de las comidas y antes de acostarse

ACETATO DE HIDROCORTISONA POMADA

AL 0.5% ORABASE HCA (Colgate-Hoyt)

Tubo de 5gr

Aplicar en las lesiones bucales después de las comidas y antes de acostarse

ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA POMADA.

AL 0.1% KENALOG EN ORABASE (SQUIBB)

Tubo de 5 g

Aplica en el área ulcerada después de la comidas y antes de acostarse.

DEXAMETASONA

DECADRON AL 0.5/5ML (MERK-SHARPDHME)

Frasco de 100ml

Enjuagues con una cucharadita, mantenerlo en la boca por dos minutos, cuatro veces al día.¹¹



AGENTES INMUNOSUPRESORES¹¹

TRATAMIENTO BASE:

PARA EL ALIVIO TEMPORAL DE LOS SÍNTOMAS ASOCIADOS CON INFLAMACIONES SEVERAS Y LESIONES ULCERATIVAS.

PREDNISONA

MEDROL 4 mg 21 TABS (UPJOHN)

CAJA CON 21 TABS

Tomar diariamente y gradualmente de acuerdo a las especificaciones del fabricante contenidas en la caja.

PERDNISONA 10 mg

36 TABLETAS

Tomar una tableta tres veces al día, durante 10 días, disminuyendo una tableta cada 2 días

AZATIOPRINA

IMURAN 50mg (BURROUGHS WELLCOME)

CAJA CON 30 TABS

Tomar únicamente una dosis diaria de 50 mg (en pacientes que no mejoran en 12 semanas este medicamento puede ser refractaria)

PRECAUCIÓN: Las inmunosupresiones crónicas con *azatioprina* incrementa el riesgo de neoplasia. Al prescribir este medicamento se le deben de explicar a los familiares que este medicamento tiene serios y efectos mutagénicos y consecuencias hematológicas en los hombres y las mujeres ¹¹



ENJUAGUES BUCALES ANTIMICROBIANOS¹¹

TRATAMIENTO BASE:

REDUCE LA FLORA MICROBIANA PATOLÓGICA ASOCIADOS CON LAS LESIONES ORALES INFLAMATORIAS.

GLUCONATO DE CLORHEXIDINA.

AL 0.12% PERIDEX ENJUAGUE ORAL (PROCTER & GAMBLE)

FRASCO CON 480 ml

Disolver una cucharada del enjuague en un vaso con agua, realizar los enjuagues, manteniéndolo en boca por 1 minuto. Realizar los enjuagues dos veces al día, por la mañana y por la noche, después del cepillado dental. No se debe comer ni beber nada por un lapso de 30 minutos

TETRACICLINA HCL

TETRACYN 250 mg(PFIZER)

CAJA CON 40 CAPS.(30gr)

Disolver 1 cápsula en una cucharada de agua tibia, realizar los enjuagues con la solución obtenida por un tiempo de 3-5 minutos. Repetir el procedimiento 4 veces al día.

TETRACICLINA HCL

ACROMYCIN V 125mg/5ml(LEDERLE)

60 ml(O EN PRESENTACIÓN DE 16 fl. oz)

Realizar enjuagues con 2 cucharadas y mantenerlo en boca por 3 minutos. Repetir el procedimiento 4 veces al día¹¹



AZATIOPRINA TÓPICA EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONDICIONES INFLAMATORIAS CRÓNICAS BUCALES MEDIADAS POR PROCESOS INMUNES.

Después del trasplante de células hematopoyéticas, se presentan una gran variedad de complicaciones que incluyen el rechazo del tejido transplantado, debido a que el huésped muchas veces no acepta el tejido. Muchos de los padecimientos mediados por procesos inmunes involucran a la cavidad bucal (25-70%), las cuales son muy dolorosas, eritematosas o lesiones ulcerativas bucales ¹⁷

Para su manejo se incluyen agentes inmunosupresores tópicos y sistémicos, entre los que encontramos a la **azatioprina (AZA)**, que es un agente inmunosupresor sistémico ¹⁷

La azatioprina ha sido probado como un inmunosupresor esteroide limitado para controlar lesiones ulcerativas crónicas ¹⁷

El uso de la azatioprina tópica se ha aplicado en los casos de estomatitis aftosa recurrente. En la actualidad este medicamento es el más novedoso y ha demostrado tener efectos terapéuticos aceptables. A pesar de ser un inmunosupresor sistémico se ha utilizado tópicamente, en forma de enjuagues de 5 ml (5 mg/ml) en metilcelulosa, sabor cereza, tres o cuatro veces al día, manteniéndolo en boca por un minuto. También se puede encontrar en forma de gel o en concentraciones al 3% en metilcelulosa ¹⁷

Los enjuagues deben realizarse de 3-4 veces al día, manteniéndolo en boca 1 minuto. La azatioprina en gel se aplica directamente en el sitio de la lesión ¹⁷

La azatioprina rápidamente metabolizada, su forma de acción es interferir en la síntesis de DNA, RNA y las proteínas. Es un inmunomodulador que causa efectos en los linfocitos T, linfocitos T dependientes, las células de la respuesta humoral y afecta la actividad de las células asesinas naturales (natural Killer) ¹⁷

La azatioprina ha sido probada como un efectivo corticoide sistémico, para inmunosuprimir en algunos padecimientos como en enfermedades vesiculoerosivas como el pénfigo vulgar, líquen plano, ¹⁷

La administración de este medicamento pueden causar efectos adversos como leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, infecciones ¹⁷



En personas que presentan alergia al medicamento pueden presentar rash, fiebre, pancreatitis, artralgias, malestar, náuseas y diarreas¹⁷

Para evitar toda esta serie de efectos adversos lo recomendable es dosificar el medicamento apropiadamente así como mantenerlo en vigilancia médica, incluyendo estudios sanguíneos, estudios enzimáticos¹⁷

La azatioprina ha mostrado ser estable en líquido, y solo existen reportes sobre el uso de este fármaco en boca en los casos de estomatitis aftosa recurrente.¹⁷

Los pacientes que presentan dicho padecimiento, refieren dolor lo que afecta su calidad de vida, y han sido empleados muchos fármacos para brindarle al paciente una terapéutica adecuada. Entre los medicamentos utilizados están algunos esteroides tópicos como la dexametasona, el fluocinonide gel, clobetasol pomada así como la suspensión de ciclosporina tópica, la ciclosporina en base tópica (Zilactin), pero todos han mostrado tener efectos limitados¹⁷

En pacientes que han utilizado azatioprina en primera instancia sin haber utilizado otro medicamento se ha observado que ha disminuido el tamaño de las lesiones y la disminución del dolor, lo que sugiere que este medicamento tiene un efecto analgésico, aunque la reducción en la fuerza de los síntomas puede ser directamente relacionado con el mejoramiento en la ulceración mucosa y la reducción en la inflamación del tejido.¹⁷

Existe un solo caso reportado en el que en un paciente remitió por completo las úlceras y el dolor, y el eritema solo redujo en mínima proporción, posiblemente a que este representa cambios residuales en el tejido, debido a la resolución de las úlceras, pero continuando la terapia tópica este puede remitir por completo.¹⁷

Es importante recordar que las condiciones tratadas en estos pacientes son crónicas y persistentes y tienen una respuesta limitada al tratamiento tópico precoz combinado con medicamentos inmunosupresores sistémicos. Posiblemente la absorción sistémica es parcial y mínima en la administración tópica, particularmente en la mucosa bucal ulcerada.¹⁷

Por lo tanto el uso tópico de la azatioprina puede ser adicional en el manejo de las condiciones bucales por procesos inflamatorios mediados inmunológicamente.¹⁷



CONCLUSIONES

La presencia de Estomatitis Aftosa recurrente en la cavidad bucal es muy frecuente, por lo que, el Cirujano Dentista debe de estar capacitado para brindarle alternativas terapéuticas al paciente que a su vez mejoren su calidad de vida

La EAR es consecuencia de un proceso autoinmune

El Cirujano Dentista debe conocer los procesos sistémicos asociados, los cuales provocan una inmunosupresión, para así poder diagnosticar, manejar o bien remitir a los pacientes con su especialista

Para entender mejor el proceso de la EAR se deben tener muy claros los conocimientos acerca del sistema inmune, sus componentes y su interacción

El Cirujano Dentista debe comprender también el proceso de reparación, para así poder identificar, el tiempo y los mecanismos adecuados para la resolución de la EAR. Esta ayudará al clínico a suponer o descartar cualquier lesión maligna

La gran variedad de tratamientos utilizados a través del tiempo se describieron

Esto no sugiere que todos los tratamientos hayan sido satisfactorios, sin embargo el objetivo es mostrar la gama existente de ellos, para que a su vez emitamos un juicio basado en los resultados reportados

Desafortunadamente no existe un tratamiento 100% efectivo, tal vez por el desconocimiento de la etiología a ciencia cierta, algunos solo reducen el dolor, como es en caso de la lidocaína, la clortetraciclina, la clorhexidina, los corticoides, el uso del láser, la ciclosporina. Otros reducen el tiempo de evolución como la clorhexidina, los corticoides, el uso del laser y la ciclosporina

En cuanto a la reducción en la tasa recidivante se encontraron a los corticoides y el uso del laser (He-Ne)



A la conclusión que se llega, es que los tratamientos más eficaces, por que reúnen todo lo anterior, y sobre todo por que en la actualidad es en lo que más se esta estudiando es en el uso del láser y el uso de la azatioprina tópica, el cual es un agente inmunosupresor.

Otros de los fármacos utilizados en la actualidad son los corticoides, ya que inmunodeprimen; recordando que la etiología más aceptada de la EAR es un proceso autoinmune.

En el futuro se deberá seguir investigando para así poder encontrar un tratamiento, que no sólo reduzca el dolor, y que desaparezca por completo los brotes de EAR



GLOSARIO

Absceso.- Colección cerrada de pus localizada en la dermis o en la hipodermis

Adenovirus tipo I.- Familia constituida por una serie de virus que afectan diversos animales y al hombre. Virus desnudos, relativamente estables, y resistentes a los agentes físicos y químicos, por ello se transmiten fácilmente con objetos contaminados. Provocan infecciones del tracto respiratorio superior, principalmente en niños.¹⁶

Aftas.- Lesiones que aparecen en la mucosa bucal y a veces en la faríngea con aspecto de úlcera

Alergia.- Alteración en la capacidad del organismo para reaccionar

Anticuerpo.- Sustancia natural o provocada, conjunto de sustancias que se forma en el organismo por exposición a un antígeno

Antígeno.- Sustancia de elevado peso molecular que ingresa en el organismo por vía parenteral, respiratoria o digestiva, promueve la producción de otras sustancias llamadas anticuerpos que reaccionan específicamente contra ella. Sustancia externa que actúa en contra del sistema inmune

Artralgias.- Dolor en una articulación

Células NK.- Natural Killer(asesinas naturales)

Cicatriz.- Tejido conjuntivo de neoformación, mediante el cual, en caso de una herida, quirúrgica o traumática, el organismo trata de reparar soluciones de continuidad, de la piel, uniendo los bordes de la herida

Colágeno.- Escleroproteína que forma las fibras colágenas

Colutorios.- Preparado farmacéutico portador de sustancias antisépticas, emolientes y calmantes, para enjuagues o gárgaras en afecciones bucofaringeas o para completar la higiene bucal

Constrinando.- Cierre de una cavidad.

Corticoides.- Hormonas secretadas por la corteza suprarrenal, sustancia de naturaleza esteroidea

Dilatación.- Acción y efecto de agrandar, o hacer más extensa o larga una cosa, haciendo que ocupe mayor espacio.

Dolor quemante.- El dolor lento también tiene múltiples denominaciones, como dolor abrasador, dolor sordo, dolor pulsante, dolor nauseoso y dolor crónico, el cual suele ir acompañado de destrucción tisular. Puede ser muy intenso y conducir a un sufrimiento prolongado e insostenible, y aparecer tanto en la piel como en casi cualquier órgano o tejido profundo

EAR.- Estomatitis Aftosa Recurrente



Enteropatía (enf. Celiaca).- Término general para las enfermedades de los intestinos.

Enzima.- Grupo de proteínas que catalizan reacciones sobre las superficies de la membrana.

Eritema.- Manchas rosadas, rojizas o violáceas producidas por congestión sanguínea o vasodilatación de los tegumentos

Erosión.- Solución de continuidad de la piel

Streptococo forma L.- Bacteria que debido a la modificación de las condiciones ambientales, pierde su pared celular, cuando esto sucede se transforman en formas L. Estas bacterias pierden su forma típica, su resistencia y parte de sus propiedades inmunológicas. La aparición de estas formas L puede ser inducida por antibióticos ¹⁸

Streptococo sanguis.- Forma parte de la población bacteriana de la placa dental, y es considerado entre los principales microorganismos cariogénicos. Forma ácidos

Etiología.- Ciencia que estudia las causas de las enfermedades

Fagocitar.- Fenómeno que consiste en el englobamiento y destrucción, de partículas extrañas, células muertas, gérmenes

Fibrina.- Sustancia albuminoidea que se forma en la sangre durante el proceso de la coagulación, por transformación enzimática del fibrinógeno. contenido en el plasma sanguíneo.

Fibroblasto.- Célula más abundante y característica del tejido conectivo

Halo.-Prefijo de origen griego que señala relación con una Zona circular que rodea a algo.

Halo eritematoso.- Zona circular roja.

Hipersensibilidad.- Exageración de la sensibilidad normal. Estado alérgico o anafiláctico en que el organismo reacciona a los agentes extraños en un grado exageradamente mayor que lo que sucede habitualmente

Histamina.- Dilatador de los vasos capilares. Contrae los músculos bronquiales

Infiltrado.- Acumulación de materias extrañas que invaden una estructura celular consecutivamente a un proceso de infiltración

Ingesta.- Expresión genérica para aludir a los alimentos y bebidas que se introducen en el organismo por ingestión.

Inmunoglobulinas.- Nombre genérico para un variado grupo de proteínas plasmáticas con aptitud para combinarse con antígenos, actuando a la manera de anticuerpos

Macrófagos.- Células con capacidad de fagocitar elementos de gran tamaño

Mastocito.- Células libres del tejido conectivo, productoras de histamina y heparina

Mediastino.- Espacio, región media del tórax comprendida entre ambos pulmones, desde el diafragma por abajo hasta el cuello por arriba y desde el esternón por delante hasta la columna vertebral por detrás



Microorganismo.- Organismo viviente extremadamente pequeño, generalmente microscópico de origen vegetal o animal.

Monocitos.- Agranulocito de gran tamaño, que presenta un núcleo arriñonado o en forma de herradura, situado hacia la periferia

Neutrofilo.- Granulocito polimorfonuclear que se tiñe, mostrando afinidad por los colorantes neutros.

Nódulos linfáticos.- Conglomerado de estructuras linfoides

Pancreatitis.- Inflamación del páncreas

Permeabilidad.- Propiedad de las sustancias que son permeables. Velocidad con que una sustancia disuelta atraviesa la membrana o capa superficial de una fase

Recidivante.- Que recidiva (repetitivo)

Regaliz.- Rizomo y raíces desecadas de una planta. Se emplea como emoliente y como correctivo del sabor

SIDA.- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Sistema HLA.- Antígeno de histocompatibilidad humana

SNC.- Sistema nervioso central

Úlcera.- Solución de continuidad, pérdida de sustancia de una superficie cutánea o mucosa profunda de carácter crónico

Vía parenteral.- Cualquier vía que sirva para introducir fármacos en el organismo, excepto la que utiliza como medio el tracto digestivo

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



REFERENCIAS.

1. Ceccoti E. Clínica Etomatológica (Sida, cáncer y otras afecciones). Cap 23 pp 191-195. Ed. Panamericana 1993
2. Sapp J P, Eversole L. R, Wysocki G P. *Patología Oral y Maxilofacial* Contemporánea. ed Hartcourt Mosby. 1998. pp 245-49
3. Ibsen & Pheilan.: Oral Pathology for the dental higienist 2ª edirton Ed Saunders Cap. 3. pp.129-154
4. Pindborg J.: Atlas de la mucosa Oral Ed Salvat Odontología 1994 pp. 196
5. Hay K and Reade P : The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity *Oral Surg* 57:504-507 1984.
6. Nolan A, Lamey P-J, Milligan KA, Forsyth A : Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity *J Oral Pathol Med* 1991, 20 473-5
7. Masayuki O.: A case-control study on food intake of patiens with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001,91:45-9
8. Nolan A, McIntosh WB. Recurrent aphthous ulceration vitamin B₁, B₂ and B₆ status and response to replacement therapy *J Oral Pathol Med* 1991,20 389-91
9. Greenspan J, Gadoi N, Olson J, Hoover C, Jacobsen P, Shillitoe E and Armitage G. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology* 1985 14:592-602
10. Landesberg R, Failon M and Insei R Alteration of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:205-8
11. Langlais P R.: Color Atlas of Common Oral Diseases. Ed. Lea and Febiger 1992.
12. Barret J *Inmunología Médica* 5ª edición Ed Interamericana 1991.Cap. 4. pp.81, 83.
13. Robbins KC· *Patología Humana* 6ª edición Ed McGraw-Hill Interamericana. Pennsylvania, E.U A.
14. Eversole *Clinical Outline of Oral Pathology Diagnosis and Treatment*. Ed. Lea and Fabiger 1984. pp 57-65.
15. Neville, Damm, Allen, Bouquot *Oral and Maxillofacial Pathology* ed Saunders. 1995. pp 236-38
16. Dorado C, Chimenos E., Puy D. Estomatitis Aftosa Recidivante 1ª parte *Tratamientos Locales Revista europea de Odonto – Estomatología* Vol. IX Nº 5. Septiembre – octubre 1997



17. Epstein JB : Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001,91.56-61
18. Liebana U J.: *Microbiología oral* Editorial Interamericana McGraw Hill México D F 1997 pp.17-18
19. Laskaris G *Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes*. Editorial Amolca 1ª edición. Caracas Venezuela