

Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894
DECANA DE LAS REVISTAS MEDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD
DEL GOBIERNO VASCO

Volumen 98/Octubre-Diciembre 2001/Nº 4

EDITORIALES

- 89 **Prevención del ictus y cirugía carotídea.**

A. Calderón.

- 91 **La Medicina Bucal en el tercer milenio.**

J.M. Aguirre.

- 93 **SIMPOSIO 1. S1. EL LIQUEN PLANO ORAL COMO ENFERMEDAD EMERGENTE**

- 100 **SIMPOSIO 2. S2. LAS MICOSIS ORALES EN EL TERCER MILENIO**

- 107 **SIMPOSIO 3. S3. CONTROVERSIAS EN DOLOR OROFACIAL**

- 113 **COMUNICACIONES. MINICONFERENCIAS**

CARTA AL DIRECTOR

- 116 **Anemia perniciosa y enfermedad de Graves.**

S. Cabeza, P. Martínez, C. Moreno, F. de Miguel.

CRITICA DE LIBRO

- 117 **Enseñanza y Medicina.**

J. Ocharan-Corcuera.

- 118 **INDICE 2001**



GACETA MEDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 98

Octubre-Diciembre 2001

Nº 4

ISSN 0304-4858

INDICE

EDITORIALES

- 89 **Prevención del ictus y cirugía carotídea.**

A. Calderón.

- 91 **La Medicina Bucal en el tercer milenio.**

J.M. Aguirre.

- 93 **SIMPOSIO 1. S1. EL LIQUEN PLANO ORAL COMO ENFERMEDAD EMERGENTE**

- 100 **SIMPOSIO 2. S2. LAS MICOSIS ORALES EN EL TERCER MILENIO**

- 107 **SIMPOSIO 3. S3. CONTROVERSIAS EN DOLOR OROFACIAL**

- 113 **COMUNICACIONES. MINICONFERENCIAS**

CARTA AL DIRECTOR

- 116 **Anemia perniciosa y enfermedad de Graves.**

S. Cabeza, P. Martínez, C. Moreno, F. de Miguel.

CRITICA DE LIBRO

- 117 **Enseñanza y Medicina.**

J. Ocharan-Corcuera.

- 118 **INDICE 2001**

BASES DEL «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2001 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «NOTAS CLINICAS» y «CARTAS AL DIRECTOR», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» está dotado con 150.000 ptas. a la mejor NOTA CLINICA y 100.000 ptas. a la Mejor CARTA AL DIRECTOR.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 98

October-December 2001

Nº 4

ISSN 0304-4858

CONTENS

EDITORIALS

- 89 **Prevention of the ictus and carotid surgery.**

A. Calderón.

- 91 **Bucal Medicine in the Third Millenium.**

J.M. Aguirre.

- 93 **SIMPOSIUM 1. S1. ORAL LICHEN PLANUS AS AN EMERGENT DISEASE**

- 100 **SIMPOSIUM 2. S2. ORAL MYCOSIS IN THE THIRD MILLENIUM**

- 107 **SIMPOSIUM 3. S3. CONTROVERSIES IN OROFACIAL PAIN**

- 113 **SHORT CONFERENCE**

LETTER TO THE DIRECTOR

- 116 **Pernicious anemia and Graves disease.**

S. Cabeza, P. Martínez, C. Moreno, F. de Miguel.

BOOK CRITICAL

- 117 **Teaching and medicine.**

J. Ocharan-Corcuera.

- 118 **INDEX 2001**

BASES DEL «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «Premio Banco Bilbao Vizcaya Argentaria» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2001 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «Originales» y «Revisiones», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» está dotado con 400.000 pesetas que se repartirán en un Primer Premio de 250.000 y un Accésit de 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir tanto el importe del Primer Premio, como del Accésit, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y de la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

BASES DEL «PREMIO ONCOLOGIA 2001»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el Laboratorio Schering Plough convocan el “Premio Oncología 2001” de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al “Premio Oncología 2001” todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos oncológicos, publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO, en los números correspondientes al año 2001.

El “Premio Oncología 2001” está dotado con 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de las Ciencias Médicas de Bilbao, Consejo de Redacción de Gaceta Médica de Bilbao y Presidente de la Sección de Oncología de la Academia. Un representante del Laboratorio Schering Plough actuará como secretario, sin voto. Si alguno de ellos optara el premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

conocimiento y la tasa de complicaciones de esta terapéutica.

Otras líneas de estudio como la terapéutica fibrinolítica en la fase aguda está consiguiendo buenos resultados así como el estudio de nuevos fármacos neuroprotectores.

Dr. A. Calderón Glez. de Durana
Servicio de Cirugía Cardiovascular
Clínica Virgen Blanca. Bilbao

Referencias bibliográficas

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M. Oxfordshire community stroke project. Incidence of stroke in Oxfordshire. First years experience of a community stroke register. *BMJ*, 1993;287:713-7.
2. Hankey G. Investigation and Imaging strategies in acute stroke and TIAs. *Hospitl Update*, 1992(Feb):107-24.
3. Medrano M et al. Effect of age, Birth Cohort, and Period of Death on Cerebrovascular Mortality in Spain, 1952 Through 1991. *Stroke*, 1996;28(1):40-44.
4. Dennis M, Bamford J, Sandercock P et al. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990;21:848-853.
5. Hennerici M, Hulsbomer HB, Heffter H et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: Results of long term prospective study. *Brain* 1987;119:777-791.
6. Norris JW, Zhu CZ, Borstein NM et al. Vascular risk of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-1490.
7. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB et al. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1982; 13:290-295.
8. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*, 1991;337:1235-43.
9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *NEJM*, 1991;325:445-53.
10. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, 2, 2001. Oxford: Update Software.

Prevención del Ictus y cirugía carotídea

Prevention of the Ictus and Carotid Surgery

El Ictus es la tercera causa de muerte del mundo occidental. La incidencia de Ictus en Europa se sitúa entre los 250-350 por cien mil habitantes (1). Aproximadamente el 80% es secundario a enfermedad tromboembólica, y de ellas, aproximadamente una tercera parte tienen el Ictus originado en una lesión carotídea previamente asintomática (2). En España la enfermedad cerebro-vascular es la primera o segunda causa de muerte en mujeres y hombres respectivamente (3).

El National Public Health Service (NPH) en USA ha comprobado que cada año medio millón de individuos tienen un ACV, la mitad de los cuales mueren antes de un mes y del resto el 40% sufre un grave déficit neurológico incapacitante. El 10% causará largas estancias hospitalarias y únicamente el 10% tiene recuperación íntegra. Siendo la causa isquémica en torno al 80% y el otro 20% son hemorrágicos.

La historia natural de la estenosis carotídea mayor del 70% que sufre un AIT, tiene un riesgo de Ictus en el primer año del 12% y acumulativo a los 5 años del 30-35% (4).

Si la estenosis carotídea es asintomática el riesgo de Ictus es del 2 al 5% durante el primer año. Es más la mayoría de enfermos con estenosis asintomática que acaba con Ictus no muestran síntomas de alerta. La presencia de ulceraciones es también un marcador de potenciales Ictus: se ha asociado a un 7.5% al año de Ictus (5-6).

El paciente que ha sufrido un Ictus tiene un riesgo de Ictus secundario del 5 al 9% por año, con riesgo acumulativo de 5 años de un 25 al 45% de sufrir otro Ictus (7).

El tratamiento óptimo de la estenosis carotídea no está establecido. El tratamiento con antiagregantes es de valor indudable en pacientes que han sufrido AIT'S, pero solo previene el 25% de los ACV embólicos y no tiene ningún efecto en los infartos de causa hemodinámica. La anticoagulación no proporciona mayores beneficios.

Por lo tanto, una considerable proporción de ACV no puede prevenirse con el tratamiento médico tradicional, es por ello que la endarterectomía carotídea fue difundándose como tratamiento siendo fuente de discusión debido a los riesgos del procedimiento.

"No existe parcela de la cirugía vascular mejor evaluada que la endarterectomía carotídea".

Tras muchos años de controversias sobre la utilidad de la endarterectomía carotídea la publicación de los resultados de dos ensayos clínicos, el European Carotid Surgery Trialists (ECST) y el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ha devuelto la confianza en este procedimiento como método para la prevención del Ictus, demostrando ser

superior al tratamiento con antiagregantes plaquetarios en los pacientes sintomáticos con estenosis superior al 70% (8-9-10).

En las estenosis carotídeas asintomáticas su indicación es más cuestionada por los clínicos, y se acepta tras la lectura del Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) el beneficio de la cirugía en estenosis superiores al 75% sin factores asociados de riesgo con esperanza de al menos 5 años, independientemente del estado de la carótida contralateral, siempre que los resultados del grupo quirúrgico presenten cifras aceptables de morbi-mortalidad, apreciándose menor beneficio en la mujer.

Concluyendo, el criterio actual según los estudios prospectivos ECST y NASCET y siguiendo las indicaciones publicadas en *Circulation* y *Stroke* de la AHA: Guidelines for Carotid Endarterectomy, las indicaciones probadas para tratar lesiones en la carótida interna son las siguientes:

1) Pacientes sintomáticos con estenosis carotídea ipsilateral superior al 70% en manos de cirujanos cuya morbi-mortalidad combinada sea inferior al 6%.

2) Estenosis carotídea asintomática superior al 60% en manos de cirujanos cuya tasa de morbi-mortalidad no sea superior al 3%.

Estas son las únicas líneas probadas y, en general, aceptadas como el patrón oro en el tratamiento de las estenosis de la arteria carotídea interna. Si bien otras indicaciones podrían considerarse como aceptables (ulceraciones), no han sido probadas de forma prospectiva y randomizada.

La reciente revisión Cochrane con grado de evidencia concluye que existe el beneficio de la cirugía en pacientes con estenosis superiores al 50% con medición NASCET o 70% con medición ECST. También en cirujanos con una morbi-morbilidad no superior al 6% (10).

La endarterectomía carotídea no proporciona beneficio en los pacientes sintomáticos con estenosis leves (8-9).

Actualmente se han introducido terapéuticas endovasculares en el campo de los troncos supra-aórticos, (básicamente dilataciones por balón o bien Stents). La eficacia a corto y largo plazo de estas terapéuticas no es bien conocida por lo tanto, deberían ser consideradas como experimentales comparadas con el estándar terapéutico, es decir, la endarterectomía carotídea. En el último año se ha cerrado el estudio CAVATAS sin poder ser concluyente. Actualmente existen ensayos prospectivos. Como tales terapéuticas experimentales deberían ser llevadas a cabo dentro del marco de un ensayo clínico y con un consentimiento informado por parte del paciente, en donde se especifique el grado de

En Monterrey (México) en 1995, un grupo de especialistas y de profesionales interesados en el campo de la Medicina y Patología Bucal, acordaron fundar la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal, con los objetivos de: Promover el desarrollo de estas ciencias en los diferentes países iberoamericanos, potenciar y facilitar la colaboración y comunicación entre los profesionales, crear un órgano de difusión y lograr que todos los esfuerzos que realice esta institución repercutan de manera importante en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades bucales que afectan a la población iberoamericana.

Estas dos instituciones han tenido un desarrollo paralelo y han realizado diferentes actuaciones conjuntas en los últimos años. Cabe destacar en este sentido que la revista Medicina Oral, órgano oficial de ambas sociedades, dirigida por el Profesor José Vicente Bagán, ha sido recientemente incluida en los índices bibliográficos internacionales, lo que supone un hito y un gran espaldarazo para la Medicina y la Patología Bucal tanto de España como de Iberoamérica.

Hoy la Medicina Bucal puede definirse como aquella parcela de las Ciencias de la Salud relacionada con el cuidado y la salud oral de los pacientes y dirigida al diagnóstico y tratamiento de los desórdenes o condiciones de carácter médico que afectan a la región oral y maxilofacial; abarcando la evaluación, diagnóstico, tratamiento e investigación de las enfermedades de las glándulas salivales, alteraciones funcionales del sistema estomatognático, alteraciones sensoriales y neurológicas del complejo maxilofacial, y de los desórdenes primariamente orofaciales y las complicaciones derivadas de enfermedades sistémicas, envejecimiento, inmunosupresión y tratamientos previos.

Entre los días 3 y 6 de Octubre de este primer año de milenio vamos a realizar en Bilbao el VIº Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Oral y la IVª Reunión Internacional de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal.

En este Congreso conjunto cuyo lema es "*La Medicina Bucal en el Tercer Milenio*" nos vamos a reunir los profesionales iberoamericanos interesados en estos aspectos, para discutir sobre los últimos avances y sobre los retos que se plantean en esta parcela de la patología humana. Los objetivos de este Congreso son:

1.–Dar a conocer y profundizar en el conocimiento de la Patología Médica Bucal.

2.–Mejorar los conocimientos y actitudes de los odontólogos y estomatólogos en el diagnóstico y manejo terapéutico de:

–El cáncer y precáncer oral, con una especial atención sobre el Liquen oral como proceso emergente.

–Las infecciones orales, con una especial atención sobre las Micosis bucales y su importancia actual en diferentes situaciones como el SIDA.

–El dolor orofacial, con una especial atención sobre las neuralgias sintomáticas y el síndrome de boca ardiente.

3.–Discutir y contrastar las experiencias de los mejores especialistas de los diferentes países, sobre estos temas.

Atendiendo a nuestra petición la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao aprobó hacer un número especial de su órgano oficial, la Gaceta Médica de Bilbao, con el material científico de las ponencias y comunicaciones de este Congreso. Esta revista médica fue fundada en 1894 y es actualmente la decana de las revistas médicas de España.

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao es una institución centenaria en la que se han reunido y se reúnen todos los profesionales de las Ciencias de la Salud del País Vasco, no tan solo médicos, sino también farmacéuticos, veterinarios, biólogos, etc, y odontólogos y estomatólogos. Desde sus inicios la Academia ha tenido un especial interés por la Odontología y Estomatología, existiendo una vicepresidencia específica para nuestro colectivo que periódicamente se encarga de organizar diferentes eventos científicos.

El Comité Organizador del Congreso y las Juntas Directivas de la SEMO y de la AIPMB desean agradecer la colaboración e interés de la Junta Directiva de la Academia y del Consejo de Redacción de la Gaceta, y de un modo especial al Dr. Alfredo García-Alfageme Presidente de la Academia, así como al Dr. Federico Simón, Vicepresidente de la Sección de Odontología y Estomatología y al Dr. Julen Ocharan, Jefe de Redacción.

El Comité Científico del Congreso desea agradecer a todos los ponentes y comunicantes, las facilidades para obtener los manuscritos de sus magníficas aportaciones, y pedirles disculpas por las molestias ocasionadas y si aparece algún fallo, a pesar de haberlo mirado varias veces.

Esperando que este Congreso tenga unos buenos resultados científicos y que para todos los que asistais y en especial para los que vengais de fuera, sea provechosa vuestra estancia y regreseis con un buen recuerdo de Bilbao y del País Vasco, recibir un cordial saludo de bienvenida.

Prof. José Manuel Aguirre Urizar

Presidente del Congreso

Presidente de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal

Nota de Redacción: El número Suplemento Especial 2001 recoge las Ponencias y Comunicaciones del Congreso. Impreso en tirada limitada para los congresistas y bibliotecas biomédicas catalogadas.

La Medicina Bucal en el Tercer Milenio

Bucal Medicine in the Third Millenium

Es un honor y un placer presentar este número de la Gaceta Médica de Bilbao donde se recogen los resúmenes de las ponencias y comunicaciones del VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO) y la IV Reunión Internacional de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal (AIPMB).

De un modo tradicional el trabajo del odontólogo y del estomatólogo ha quedado aparentemente circunscrito al diagnóstico y tratamiento de las lesiones dentales y a su restitución. Esta premisa no es válida en la actualidad, ni lo va a ser en el futuro, ya que la propia dinámica social y sanitaria demanda de los profesionales de la salud bucal una asistencia y cobertura de carácter más integral, exigiendo tanto un buen nivel asistencial específico, no limitado únicamente a los dientes, como conocimientos en materias consideradas médicas, así como capacidad de comunicación, organización y de desarrollar trabajo en equipo.

Fruto de este impulso, debe cambiar la orientación de considerar a la ciencia odontológica como "dentistería" exclusivamente, por lo que debe entenderse que la cavidad oral forma una unidad psicosomática con el resto del individuo, al igual que cualquier otro órgano o región, y que nunca debe separarse del mismo. La cavidad bucal es un "escaparate en el que se reflejan los diferentes procesos que la afectan, sean locales o generales". En su acepción terminológica la palabra "Bucal" procede del latín "bucca" y en sentido estricto designa la pared lateral de la cavidad oral. Desde esta perspectiva onomatológica se denomina el conjunto bucal con un término que corresponde al continente y no al contenido. No obstante, la traducción de "bucca" y su delimitación anatómica nos aproxima a su comprensión ya que la mejilla es la parte de la cara situada bajo los ojos. De este modo la Medicina Bucal queda así más ampliamente circunscrita a una zona facial en la que la boca, en cuanto cavidad, constituye la parte de mayor relieve e importancia.

Si existe una zona de encrucijada y de preponderancia en el organismo humano en lo somático, psicológico, afectivo, etc., es la boca. Este órgano sensitivo-motriz a través del cual entran en juego la mayoría de las funciones psíquicas e intelectuales, emocionales, sexuales, de la agresividad, etc., del ser humano; resulta imposible de estudiar, comprender y curar, separándolo del resto del organismo.

En los últimos tiempos estamos asistiendo a cambios vertiginosos tanto en las circunstancias políticas y socioeconómicas, como en los patrones de salud y enfermedad. En este sentido y dentro de la esfera bucal, por ejemplo, se ha reducido la incidencia de caries y se controla mejor la enfermedad periodontal y las maloclusiones, pero han aparecido nuevas patologías, algunas ligadas a determinados comportamientos sociales, como en el caso del SIDA o a la utilización masiva de medicamentos. Estas modificaciones en el modo de enfermar exigen a los profesionales de la salud bucal un mayor y mejor conocimiento de los procesos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades bucales. Asimismo demandan unos cambios enérgicos en su educación continuada, elevando los conocimientos en el campo de las ciencias biomédicas, de las ciencias sociales y clínicas.

La Odontología como ciencia de la salud ha tenido un desarrollo a lo largo del tiempo paralelo al de la Medicina, y su evidencia anterior a los tiempos históricos está actualmente fuera de toda discusión. Las enfermedades bucales son tan antiguas como la vida del hombre, por lo que con razón decía Lukfin que: "la historia de la evolución de las prácticas médicas y dentales es esencialmente la historia del desarrollo de la humanidad". En este sentido baste señalar que los restos de fósiles de huesos humanos encontrados en la Sierra de Atapuerca, con más de 780.000 años, demuestran que los primeros pobladores europeos no padecían caries; observándose, en cambio, evidencia de enfermedad periodontal, alteraciones en la articulación temporomandibular, hipoplasias del esmalte dentario y restos de procesos infecciosos periapicales secundarios a desgaste dentario.

No obstante, quizás la Patología Médica Bucal no quedó definitivamente establecida hasta que el Profesor Kurt H. Thoma de la Harvard School of Dental Medicine, enunció que se trataba de la ciencia más importante sobre la cual fundar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades dentales y orales.

En España y merced a la iniciativa del Profesor Miguel Lucas Tomás, se fundó en Madrid en 1988 la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO), con el objetivo de promover las manifestaciones científicas sobre el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de la boca y anejos.

lesión precancerosa. Si aceptamos el concepto de la OMS y al LPO se le acepta como condición precancerosa, lógicamente los criterios deberían ampliarse y deberían incluirse en las series de casos donde el diagnóstico fue simultáneo liquen-cáncer, tal y como hacen Moncarz y colaboradores (15).

En nuestra opinión y en sentido estricto la lesión de liquen plano, no puede ser considerada como una lesión precancerosa. Ningún dermatólogo piensa que una lesión concreta de LP en la piel pueda pasar a carcinoma y de hecho en el estudio de Sigurgeirsson et al así se demuestra (16). El ecosistema oral es muy distinto al de la piel. En la boca pueden actuar cocarcinogénicos mecánicos, físicos y químicos y biológicos específicos. Con el LPO sucede algo parecido a lo que pasa con las úlceras crónicas orales. En la piel una úlcera no se considera como una situación de riesgo sencillamente porque no pueden actuar los mismos factores cocarcinogénicos.

Al principio hemos incluido entre los criterios de diagnóstico clínico un hecho que se da en las lesiones de LPO y en su “carácter dinámico” (17) algo no suficientemente resaltado en la literatura. Estas “lesiones dinámicas” son como las de la piel, no pueden considerarse como lesiones premalignas pero en la boca se originan epitelios atróficos lábiles que se ven agredidos desde el corion (infiltrado linfocítico yustabasal) y desde el exterior (agentes mecánicos, físicos, etc.). En un momento determinado tales epitelios pueden sufrir mutaciones y originar cualquiera de las conocidas lesiones precancerosas, donde podría encuadrarse el concepto de displasia liquenoide descrito por Eisenberg y Krutchkoff. Son lesiones que permanecen, es decir podrían considerarse “lesiones adinámicas”. Una leucoplasia (muchas veces confundida con el liquen plano en placas) en un paciente con liquen plano puede mantener el infiltrado en banda si la expresión antigénica de las células basales se mantiene. La controversia aparece porque el patólogo necesita ver que donde existió una lesión de liquen plano aparece un cáncer, lo cual implica lesión precancerosa, y el liquen, insistimos, es una condición precancerosa. Los clínicos conocen muy bien que el sujeto que tiene un LPO tiene más riesgo de padecer un CCEO (7-10) probablemente precedido de una lesión precancerosa como la leucoplasia. El problema surge porque no sabemos ni qué paciente de LPO padecerá la transformación, ni dónde, ni en qué momento, ni qué cofactores añadidos se hallan implicados. Los largos períodos de evolución, las formas de predominio rojo, el sexo femenino y la localización en determinadas regiones (lengua, mucosa yugal y encía) parece que facilitan la aparición de carcinoma (ver Tabla 1). Nuevas y muy actuales vías de estudio como la citogenética de interfase (18) y el análisis inmunohistoquímico de la sobreexpresión de p53 (19) prometen ayudar en este sentido. Serán presentados los resultados personales de 268 casos de LPO diagnosticados clinicopatológicamente y seguidos en el tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Silverman S, Gorsky M, Lozada -Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-4.
2. Shklar G, Mc Carthy PL. The oral lesions of lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961; 1:164-81.
3. Bagán Sebastián JV, Milián Masanet MA, Peñarrocha-Diogo M, Jiménez Y. A Clinical Study of 205 patients With Oral Lichen Planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:116-8.
4. Andreassen JO. Oral lichen planus. II. A histologic evaluation of ninety-seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:158-66.
5. Eisenberg E, Krutchkoff DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:699-704.
6. Allen CM. Is lichen planus really premalignant? (Editorial). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;85:347.
7. Silverman Sm, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-4.
8. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-25.
9. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannottik. A prospective study of finding an management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72: 665-70.
10. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:421-4.
11. Krutchkoff DJ, Cutter L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol Med* 1978;7:1-7.
12. World Health Organization. Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. 1973.1973.CAN/731. Geneva.
13. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, Van der Waal I. An International Collaborative Group on Oral White Lesions: conclusión of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21. 1994. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54.
14. World Health Organization. Collaborating centre for Oral Precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
15. Moncarz V, Ulmanky H, Lustmann J. Lichen planus: Exploring its malignant potencial. *JADA* 1993;124:102-8.
16. Sigurgeirsson Bm, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy: an epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literatura. *Arch Dermatol* 1991;127:1684-8.
17. Bermejo Fenoll A, López Jornet P. Enfermedades no infecciosas de la mucosa oral. Madrid: Editores médicos, S.A.,1997.
18. Kim J, Yook JI, Lee EH, Ryu MH, Yoon JH, Hong JC, Kim DJ, Kim HS. Evaluation of premalignant potential in oral lichen palnus using interphase cytogenetics. *J Oral Pathol Med* 2001;30:65-72.
19. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestro G, Gandolfo S. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med* 2001; 30:135-40.

dad de un mismo enfermo, pueden desorientar al clínico. A pesar de todo podríamos considerar dos situaciones clínicas: **A**) Líquenes planos de predominio blanco (lesiones reticulares/papulares), asintomáticos y **B**) Líquenes planos de predominio rojo (lesiones eritematosas/atróficas) con ligeros síntomas. Aunque insistimos en que en un mismo enfermo pueden darse las situaciones A y B consecutivas. Otra característica clínica interesante es el carácter multicéntrico y bilateral de las lesiones. Histológicamente encontramos: 1) En corión: banda yuxtaepitelial de infiltrado de predominio linfocítico y cuerpos de (Civatte 2). En epitelio: degeneración hidrópica de las células del estrato basal, hiper/paraqueratosis o bien atrofia (2,4). Lo habitual es que los fenómenos de hiperqueratosis los encontremos más frecuentemente en las formas clínicas de predominio blanco y que los fenómenos de atrofia epitelial los encontremos más en las formas de predominio rojo. El desarrollo de un carcinoma de células escamosas oral (CCEO) sobre lesiones de LPO todavía hoy, es un tema controvertido. Existen autores que no creen que las lesiones de liquen plano oral pueden llegar a transformarse en un cáncer (5,6). Sin embargo la mayoría de autores clínicos que han estudiado y seguido en el tiempo series de enfermos con LPO describen transformaciones malignas o pacientes en los que se realizó el diagnóstico simultáneo de LPO y CCEO. Las cifras de asociación de ambas entidades diagnosticadas clinicopatológicamente, en series desde 1985 de 200 o más enfermos oscilan según autores entre el 1,2% y el 3,7% (7-10) como puede observarse en la Tabla 1. Krutchkoff et al establecieron en 1978 (11) estrictas normas como criterios de inclusión para poder hablar de transformación maligna de una lesión de LPO (tabla 2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1973 definió la condición precancerosa como “un estado generalizado asociado a un incremento en el riesgo de cáncer” y como lesión precance-

TABLA 2.
Criterios de inclusión de LPO con fenómeno de transformación en LPO (11).

A. Diagnóstico original:
Verificado debidamente el diagnóstico clínico, deben existir al menos 2 de los 4 hechos histopatológicos siguientes: 1-Hiperqueratosis o paraqueratosis. 2-Red de papilas en dientes de sierra. 3-Infiltrado superficial de linfocitos. 4-Licuefacción de las células del estrato basal.
B. Historia y seguimiento:
1- Los hechos históricos y clínicos de la transformación deben haber sido adecuadamente descritos (edad, sexo, localización precisa y descripción de la lesión). 2- La descripción de la transformación deberá haber sido seguida (mínimo de 2 años) con todos los cambios de los hechos clínicos adecuadamente registrados.
C. Exposición a tabaco:
Los hábitos de tabaquismo deberán ser adecuadamente documentados para ayudar a distinguir entre verdaderas transformaciones malignas y carcinomas convencionales aparecidos en la boca de pacientes que ya padecían liquen plano.

rosa “un tejido morfológicamente alterado en el cual el cáncer es más probable que ocurra que en el equivalente aparentemente normal” (12). Se aceptan como lesiones precancerosas las leucoplasias homogéneas, las leucoplasias no homogéneas (la eritroleucoplasia, la nodular y los tipos exofíticos anteriormente llamadas leucoplasias verrugosas) y las eritroplasias (13). La OMS considera desde 1978 (14) como condiciones precancerosas el liquen plano, el lupus eritematoso discoide, las anemias fenopénicas, la sífilis y la fibrosis oral submucosa. Desde este punto de vista deberían mantenerse los criterios de inclusión de Holmstrup en caso de incluir el liquen plano como

TABLA 1.
Liquen plano oral y carcinoma de células escamosas.

AUTOR	N.º LPO	N.º CCE	%TRANSFORMACIÓN	FORMA LPO	CARACTERÍSTICAS EN CCES
					SEXO
(7) Silverman et al. USA. 1985	570	7 3 M. Yugal 2 Lengua 1 Encía 1 Labio	(1,2)	2 Blanca 5 Roja	HOMBRE 0 MUJER 2 HOMBRE 3 MUJER 2
(8) Holmstrup et al. Denmark. 1988	611	9 5 Lengua 3 Encía 1 M. Yugal	(1,5)	1 Blanca 8 Roja	HOMBRE 0 MUJER 1 HOMBRE 1 MUJER 7
(9) Silverman et al. USA. 1991	214	5 2 Lengua 2 Encía 1 M. Yugal	(2,3)	1 Blanca 4 Roja	HOMBRE 1 MUJER 0 HOMBRE 0 MUJER 4
(10) Barnard et al. UK. 1993	241	9 6 Lengua 2 M. Yugal 1 M. Alveolar	(3,7)	0 Blanca 9 Roja	HOMBRE 0 MUJER 0 HOMBRE 5 MUJER 4
TOTALES	1636	30 Lengua 15 M. Yugal 7 Encía 6 M. Alveolar 1 Labio 1	(2,2)	4 Blanca 26 Roja	HOMBRE 1 MUJER 3 HOMBRE 9 MUJER 17

empleamos que es el propionato de clobetasol al 0,05%. Se prescribirán en forma de cremas y geles, 2-3 veces al día mientras tengan lesiones atrófico-erosivas (5). El empleo de estos preparados provoca, con frecuencia Candidosis asociada, por lo que en ocasiones se emplean, junto a los corticosteroides, preparados antimicóticos.

1.3- Liquen plano con lesiones atrófico-erosivas generalizadas. En estas circunstancias lo adecuado es emplear soluciones de corticosteroides, bien de dexametasona o triamcinolona, realizando enjuagues 2-3 veces al día utilizando el producto sin diluir y sin tragarlo, una vez efectuado el enjuague (6).

1.4- Liquen plano con gingivitis descamativa. En estas ocasiones es muy útil el empleo de férulas gingivales para aplicar el corticosteroide (triamcinolona, fluocinolona, propionato de clobetasol) en contacto directo con las lesiones gingivales. Se suele recomendar su uso una o dos veces al día mientras persisten las áreas atrófico-erosivas.

1.5- Liquen plano con lesiones refractarias al tratamiento. En aquellos pacientes que los tratamientos anteriores no consigan eliminar por completo las lesiones atrófico-erosivas, dejando áreas residuales sin resolver, es muy aconsejable el empleo de infiltraciones intralesionales con acetónido de triamcinolona (10-20 mg/ml) pudiendo repetir la misma dosis tras 2-4 semanas.

1.6- Liquen plano que no responde al tratamiento con preparados locales. En estos casos es cuando puede estar indicado el tratamiento con corticosteroides generales a dosis de 30-80 mg/día de prednisona, administrados una vez al día por las mañanas durante un periodo de 2-3 semanas para ir reduciendo la dosis gradualmente (6).

2- Otros tratamientos.

Cuando el tratamiento con corticosteroides no de los resultados esperados, entonces podremos recurrir a otros fármacos.

2.1- Preparados locales.

2.1.1- Ciclosporina tópica. Solución de 100 mg/ml, que la emplearemos en forma de enjuagues durante unos 5-10 minutos. Si a ello se le asocian corticosteroides los resultados pueden ser superiores (7,8).

2.1.2- Retinoides tópicos. Tales como el tretinoin al 0,1%. Si se asocia a corticosteroides el efecto suele ser mejor (9).

2.2- Tratamientos sistémicos. Cualquiera de los fármacos que a continuación señalamos sólo se deberán utilizar cuando los corticosteroides nos fallan, debiendo tener en cuenta sus efectos secundarios, a veces importantes.

2.2.1- Hidroxicloroquina. A una dosis diaria de 200-400 mg. La respuesta al tratamiento es lenta y puede tardar hasta seis meses para conseguir el máximo efecto antiinflamatorio (10).

2.2.2- Retinoides sistémicos. Tales como el acitretin o isotretinoin a dosis de 25-50 mg/día de cada uno de ellos. Los efectos secundarios suelen ser importantes y recidivan al suspender el tratamiento (11,12).

2.2.3- Otros fármacos inmunosupresores. Como la azatioprina (100-150 mg/día) y ciclosporina (2-4 mg/Kg/día). El primero requiere algunos meses hasta observar los efectos beneficiosos, mientras que el segundo produce una rápida respuesta.

Referencias bibliográficas

1. Scully C, Beyb M, Ferreiro MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:86-122.
2. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63.
3. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:459-65.
4. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 ; 69: 585-90.
5. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis.* 1999; 5: 196-205.
6. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16:295-300.
7. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees J.I. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis [see comments]. *N Engl J Med.* 1990;323:290-4.
8. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80:161-7.
9. Sloberg K, Hersie K, Mobacken H, Thilander H. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1979; 115:716-8.
10. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:609-12.
11. Laurberg G, Geiger JM, Iijorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:434-7.
12. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62:393-6.

S1.4 ¿Es el liquen plano oral un proceso precanceroso?

S1.4 Oral lichen planus is a precancerous disease?

Prof. Bermejo Fenoll A

Universidad de Murcia. Murcia. España

El liquen plano oral (LPO) es un desorden mucocutáneo inflamatorio crónico de origen desconocido(1) que afecta al 0,1-4% de los individuos según regiones. Shklar y Mc Carthy describieron en 1961 los criterios clínicos e histopatológicos para el diagnóstico del liquen plano oral y consideraron las formas erosivas y ulcerativas raras y en relación con traumatismos de algún tipo (2). Algunos autores modernos consideran aun que la biopsia no es imprescindible para el diagnóstico de LPO (Vicent et al 1990, Brown et al 1993). Afortunadamente la mayoría de autores no contemplan esta actitud.

Clínicamente pueden ser considerados dos grupos de situaciones clínicas: 1. Lesiones exclusivamente reticulares blancas, y 2.

Lesiones ulcerativas y/o atróficas con o sin lesiones reticulares (3). Hay autores que consideran hasta 17 formas diferentes de expresión clínica del LPO. En realidad una propiedad clínica fundamental de las lesiones de liquen plano es que son "lesiones dinámicas". El grado de actividad inflamatoria las hace cambiantes como en el lupus eritematoso oral, casi de un día para otro. Estrías blancas se hacen eritematosas y viceversa, y algunas zonas lesionadas pueden curar ad integrum o curar con fenómenos de microesclerosis en corion y atrofia epitelial. Por todo ello se explica que al liquen se le halla denominado la "enfermedad de las mil caras" o sencillamente "enfermedad carnavalesca". Sus distintas formas de expresión incluso en el curso de la enferme-

tes, la depresión se puede desarrollar pero enmascarada y somatizada, como lesión liquenoide.

Burkhardt et al. de North Carolina evaluaron la historia clínica, los hábitos de estilo de vida y salud de 146 pacientes con LPO. Los resultados sugieren una relación entre el estrés y el desarrollo del LPO. El 51% de los sujetos señalaron que habían experimentado sucesos estresantes en el inicio de la enfermedad.

Con respecto a las características de personalidad, el grupo de trabajo de Estocolmo, describen a los pacientes con reacciones orales liquenoides como personas nerviosas, no agresivas, con pensamientos tristes y ansiosas.

Tratando de aportar nuestra experiencia en este campo, en la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II de la Universidad de Buenos Aires, el equipo de estomatólogos y psicólogos está realizando una investigación conjunta correlacionando diferentes variables con las características psicológicas de los pacientes con liquen plano oral.

A las personas que presentaban el diagnóstico de liquen plano oral en sus distintas formas se los evaluó con el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), el Coping Response Inventory (CRI) y el State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Nuestro objetivo fue evaluar los niveles de ansiedad – depresión, la ansiedad estado-rasgo, y las estrategias que los pacientes utilizan para afrontar las situaciones estresantes.

Consideramos a esta enfermedad como determinada por factores somáticos, psicológicos y sociales. La práctica clínica nos ha demostrado la incidencia de factores psicológicos, como la ansiedad y la depresión, en la aparición y el mantenimiento de las reacciones liquenoides.

La ansiedad aparece con una mayor tendencia, y si oscila dentro de determinados valores, el individuo mantiene su equilibrio personal y el organismo puede operar de manera organizada. Pero si la ansiedad supera los niveles óptimos, se produce un desequilibrio que impacta en la persona en su totalidad (6).

Con respecto a la relación del estrés con el inicio de la enfermedad, partimos de la idea que la funcionalidad de la experiencia de una persona no depende tanto de las circunstancias de vida que tenga que atravesar como del modo de enfrentar estas circunstancias. El aspecto clave en este punto, es el tipo de estrategias de afrontamiento que pone en marcha y el éxito que tienen para ayudarlo a lograr la mejor adaptación a la situación.

Referencias bibliográficas

1. Burkhardt NW, Burkner EJ, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. JADA 1996; 127: 648-662.
2. García-Pola Vallejo MJ, Huerta Zarabozo G. Valoración de la ansiedad como factor etiológico del liquen plano oral. Medicina Oral 2000; 5: 7-13.
3. Bagán Sebastián JV, Cerero Lapiedra R. Liquen plano oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. Medicina Oral. Barcelona: Masson; 1995, 202-19.
4. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1995; 24: 273-275.
5. Colella G, Gritti P, De Luca F, de Vito M. Sugli aspetti psicopatologici del lichen planus orale. Minerva Stomatol 1993; 42: 265-70.
6. Fernández-Alvarez H. Abordaje cognitivo de los trastornos psicósomáticos. Rev Argentina Clínica Psicológica 1994; 3: 33-46.

S1.3 Tratamiento del liquen plano oral

S1.3 The treatment of oral lichen planus

Prof. Bagán JV

Hospital General Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España

El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea de etiología desconocida, curso crónico con reactivaciones frecuentes y periodos asintomáticos, en el que no hay un tratamiento totalmente efectivo, sino que más bien la terapéutica es sintomática para controlar el proceso inflamatorio existente (1).

Vamos a exponer el tratamiento en sus diferentes formas de presentación del LP en la cavidad oral.

Antes de plantear administrar fármacos deberemos hacer una análisis de los diferentes factores etiológicos

Reacciones liquenoides (RL). Siempre es importante realizar una correcta anamnesis para comprobar si el paciente toma fármacos que puedan ser los responsables de una RL. Particularmente debemos centrarnos en los antiinflamatorios no esteroideos y los antihipertensivos (2). Igualmente hay que distinguir las RL a materiales de restauración odontológica; en este sentido, las lesiones están en contacto íntimo con amalgamas (3). Tanto en lo referente a fármacos, como en las restauraciones, las lesiones normalmente desaparecerán tras eliminarlos.

Factores traumáticos. Es muy habitual que observemos lesiones orales en la mucosa yugal y lengua desencadenadas por el roce e irritación con los dientes y prótesis próximas; originando lesiones

mantenidas y resistentes al tratamiento. Ello es debido al fenómeno de Koebner, característico del LP cutáneo, que también se suele dar a nivel intraoral. Por lo tanto es muy aconsejable eliminar estos factores para evitar dicha autoirritación.

Placa dental. En las gingivitis descamativas por liquen plano la mala higiene oral y la placa agravan la severidad del eritema e inflamación, manifestándose con lesiones más extensas y difíciles de tratar. Por ello, en toda gingivitis descamativa deberemos instaurar una adecuada higiene oral con eliminación selectiva de la placa dental (4).

Tratamiento farmacológico

1- Corticosteroides.

1.1- Liquen plano exclusivamente reticular (LPR).

Normalmente estas lesiones suelen ser asintomáticas y no es necesario su tratamiento. Es recomendable revisar periódicamente a los pacientes cada 6 meses mientras tengan lesiones.

1.2- Liquen plano con lesiones atrófico-erosivas localizadas. Lo aconsejable es iniciar su tratamiento con corticosteroides locales, desde preparados poco potentes como el acetónido de triamcinolona al 0,1%, hasta otros más potentes como el acetónido de fluocinolona al 0,5-0,1%, o bien el de mayor potencia de los que

planus: preliminary association with mood stress. *Oral Diseases* 1997; 3: 64-70.

19. Watanabe T, Ohishi M, Tanaka K, Sato H. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus and lichenoid reactions. *J Oral Pathol* 1986; 15: 429-433.

20. Lin SC, Sun A. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 298-300.

21. DePanfilis G, Manara G, Sansoni P, Allegra F. T-cell infiltrate in lichen planus. Demonstration of activated lymphocytes using monoclonal antibodies. *J Cutan Pathol* 1983; 10: 52-58.

22. Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LH, Aldred MJ, Seymour GJ. TRC V beta gene expression in lesional T lymphocyte lines in oral lichen planus. *Oral Diseases* 1996; 295-298.

23. Thomas DW, Stephens P, Stephens M, Patten DW, Lim SH. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 105-109.

24. Regezi JA, Dekker NP, MacPhail LA, Lozada-Nur F, McCalmont TH. Vascular adhesion molecules in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 682-690.

25. Chaiyapit P, Kawfrawy AH, Miles DA, Zunt SL, Van Dis ML, Gregory RL. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratin (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 210-215.

26. Bramanti TE, Dekker NP, Lozada-Nur F, Sauk JS, Regezi JA. Heatshock (stress) proteins and gamma/delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 698-704.

27. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 518-539.

28. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 308-315.

29. van der Meij RH, Reibel J, van der Wal JE, de Jong WFB, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 274-247.

30. Firth NA, Rich AM, Radden BG, Reade PC. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 295-297.

31. Rodriguez-Nunez I, Blanco-Carrion A, Garcia AG, Gámdara Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 2001; 91: 180-188.

32. Laine J, Kontinen YT, Beliaev N, Happonen R-P. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 117-21.

33. Lamey P-J, McCartan BE, MacDonald DG, MacKie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. 1995; 79: 44-49.

34. McQueen A, Behan WM. Immunofluorescence microscopy: the "string of pearls" phenomenon and immunofluorescent serological finding in patients screened for adverse drug reactions. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 155-159.

35. Potts AJC, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 541-543.

36. Ingafou M, Lodi G, Olsen I, Porter SR. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 175-178.

38. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 358-366.

39. Boyd AS, Heldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.

40. Scully C, Beyli M, Ferreira MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus Etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.

41. Mignogna MD, Muzio LL, Russo LL, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5 year experience. *Oral Oncology* 2001; 37: 262-267.

S1.2 El liquen plano oral como enfermedad psicósomática

S1.2 Oral lichen planus as psychosomatic disease

Prof. Lanfranchi H

Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

El liquen plano oral (LPO) es considerado como una enfermedad multifactorial. Los factores psicológicos se citan frecuentemente como favorecedores del desarrollo del mismo. Sin embargo, hasta el momento hay acuerdo que, desde la descripción inicial del liquen plano oral hecha por Erasmus Wilson en 1869, ha habido muy poco progreso con respecto al entendimiento de su etiología. Por otra parte, existen muy pocos estudios controlados de investigación.

Un alto porcentaje de pacientes con liquen plano oral reporta que han experimentado sucesos de vida estresantes en el inicio de la enfermedad (1).

Índices elevados de ansiedad han sido encontrados en los estudios de investigación de estos pacientes, considerándose como un factor precipitante o desencadenante de la lesión (2, 3).

Los niveles de depresión han estado casi ausentes o cuando estuvieron presentes, se ubicaron por debajo de los niveles de ansiedad (4, 5).

En un estudio realizado en Oviedo, sobre 40 pacientes diagnosticados clínicamente e histológicamente de LPO para evaluar su nivel de ansiedad. Sus resultados confirmaron que hay un mayor nivel de ansiedad en el grupo de pacientes con LPO que en el grupo control y que, además de ser un factor desencadenante, podría ser un factor que agravara la lesión.

Colella et al. de Nápoles han estudiado un grupo de pacientes con escalas de ansiedad y depresión. Encontraron que los pacientes con LPO obtuvieron valores para la ansiedad extremadamente elevados. También en la escala de depresión se han obtenido datos más elevados que en el grupo control. Concluyen que en esta enfermedad hay una correlación entre la dimensión psíquica y la dimensión somática.

McCartan de Dublín, evaluó 50 pacientes con LPO utilizando el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y el cuestionario de personalidad Cattell 16 PF. Los niveles de ansiedad encontrados fueron elevados en ambas evaluaciones, mientras que los de depresión se mantuvieron bajos.

Sin embargo, Allen et al. de Ohio opinan que si bien el estrés y la ansiedad son frecuentemente mencionados como posibles factores relacionados con el desarrollo del LPO, esta asociación parece anecdótica. Los resultados de sus investigaciones sugieren que los pacientes con LPO no tienen mayor tendencia a la ansiedad ni a los sucesos de vida estresantes que otros individuos.

Östman et al. de Estocolmo han estudiado el estilo de vida de los pacientes con reacciones liquenoides. Entre sus hallazgos observaron que había un incremento de gente divorciada, viuda, soltera, en este grupo de pacientes y que tenían una personalidad propensa a la depresión. Expuestos a sucesos de vida estresantes.

suprabasal del epitelio en el liquen plano la presencia de las citoqueratinas 1/10.

Chaiyrait et al., en 1999 sugirieron una hipótesis unificadora para la patogénesis del liquen plano oral. Esta hipótesis sugería que un estímulo antigénico exógeno iniciaría una respuesta inmune mediada por células T en individuos genéticamente susceptibles. Esta reacción promovería la generación de citoquinas con proteínas de choque térmico y la expresión de citoqueratinas 1/10 en los queratinocitos basales. Esta estimulación inmune endógena activaría a las células T citotóxicas, provocando la destrucción de los queratinocitos basales, y el desarrollo de las lesiones de liquen plano oral. Ejemplos de estímulos exógenos capaces de iniciar esta cascada autoperpetuante serían ciertos medicamentos, materiales dentales e infecciones.

Histológicamente el liquen plano oral exhibe hiperqueratosis, atrofia epitelial, acantosis, cuerpos coloides o de Civatte, patrón irregular en "dientes de sierra" de la rete ridge, disolución de las células de la capa basal, incontinenencia de melanina, intensa infiltración linfocítica subepitelial e infiltración linfocítica en el epitelio superficial (27,28). Mientras que estos datos sugieren un patrón histológico característico del liquen plano oral, se ha demostrado una significativa variabilidad interobservador – intraobservador (29). Los estudios de inmunofluorescencia pueden ser beneficiosos para establecer un diagnóstico definitivo y eliminar otros procesos como el lupus eritematoso (30).

Los resultados inmunohistoquímicos incluyen anticuerpos anti-brina en la zona basal de la membrana en el 69%, cuerpos coloides en el 31%, y antifibrinógeno en la membrana basal en el 96%. Puede también presentarse una débil tinción anti-C3 en la zona basal de la membrana. Un reciente estudio no detectó diferencias entre los niveles de inmunoglobulinas en suero o del complemento entre el liquen plano reticular y el liquen plano atrófico-erosivo, pero los niveles de linfocitos T CD4+CD45RO+ y DR+ fueron mayores en pacientes con liquen plano reticular mientras que los de los linfocitos T CD8+CD45RA+ fueron menores en pacientes con liquen plano atrófico-erosivo (31). Las células inmunocompetentes, especialmente las células de Langerhans se han demostrado en las lesiones de liquen plano oral adyacentes a las restauraciones dentales de amalgama de plata (32). Más del 50% de estos pacientes exhibían resultados positivos al test cutáneo para el mercurio. Eliminar las restauraciones dentales de amalgama de plata supone una mejora de las lesiones clínicas en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere una reacción inmune específica del tipo de hipersensibilidad tardía dependiente de células T.

Un reciente estudio de Loftensius et al., (1999) no pudo encontrar evidencias para la reacción específica de linfocitos *in vitro* al mercurio en pacientes con lesiones de liquen plano oral adyacentes a restauraciones de amalgama de plata.

Las reacciones liquenoides orales por fármacos se han descrito con muchas medicaciones. Las medicaciones o compuestos químicos incluyen antihipertensivos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antimaláricos, psicotrópicos/neurológicos, agentes de revelado, sulfonilureas, allopurinol y sales de oro. En la mayoría de los casos las reacciones liquenoides orales por fármacos son histológica, clínica e inmunohistoquímicamente indistinguibles del liquen oral plano idiopático. Se ha identificado autoanticuerpos IgG citoplasmáticos en las células basales en reacciones liquenoides orales (33) con un patrón anular o de perlas ensartadas (34). La retirada de la medicación puede condicionar una mejoría clínica de la lesión oral, pero esta mejoría puede ser temporal. Las reacciones liquenoides orales son eventos adversos poco comunes. Se conoce poco en la relación dosis-respuesta, excepto en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, en los que hay una asociación estadística significativa con el liquen plano erosivo (35). No hay ninguna evidencia que sugiera que el liquen plano oral inducido por fármacos tenga un pronóstico a largo plazo diferente del liquen plano idiopático (36).

Un excelente análisis global de la etiopatogénesis del liquen plano oral incluye los trabajos de Porter et al, 1997 (37); Boyd and Neldner 1991 (38) y Scully et al. 1998 (39).

En resumen, el liquen plano oral permanece idiopático con fuertes evidencias que apoyan una inmunopatogénesis, mediada primariamente por células, probablemente inducida por un desafío antigénico. Debido a esto, los medicamentos inmunomoduladores son beneficiosos para controlar las exacerbaciones. Adicionalmente la eliminación de traumas o irritaciones locales y el control del estrés son importantes en el manejo de las lesiones de liquen plano oral. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento curativo para el liquen oral plano idiopático ni para la mayoría de las reacciones liquenoides orales. Esta enfermedad es crónica, dura toda la vida y se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, mostrando un potencial de transformación maligna (40). El paciente con liquen oral plano requiere un diagnóstico exacto y un seguimiento regular durante toda la vida junto con tratamiento cuando sea necesario. El reconocimiento de la inmunopatogénesis del liquen oral plano permite al clínico explicar al paciente la naturaleza crónica de la enfermedad y hacer las recomendaciones apropiadas para un cuidado permanente que puedan minimizar las recurrencias y permitan controlar las exacerbaciones.

Referencias bibliográficas

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus—a demographic study. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
2. Silverman Jr S, Gorsky M. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 72: 665-670.
3. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GI. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 389-396.
4. Challacombe SJ, Shirlow PJ. Immunology of Diseases of the Oral Cavity. Chapter in *Mucosal Immunity*, Second edition, edited by Orga PL, et al., Academic Press, 1999.
5. Burkhardt NW, Burker EJ, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. *JADA* 1996; 127: 648-662.
6. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-458.
7. Thomas DW, Stephens P, Stephens M, Patten DW, Lim SH. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 105-109.
8. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
9. Eisen, D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 141-158.
10. Epstein JB, Gorsky M, Epstein MS, Nantel S. 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.
11. Lener EV, Brieve J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419-422.
12. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-1530.
13. Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 81-85.
14. Regezi JA, Stewart JC, Lloyd RV, Headington JJ. Immunohistochemical staining of Langerhans and macrophages in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 396-402.
15. Regezi JA, Daniels TE, Saeb F, Nickoloff BJ. Increased submucosal factor XIIIa-positive dendrocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 14-18.
16. Pemberton MN, Sloan P, Thakker NS. Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 717-719.
17. Halvey S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 249-255.
18. Chiappelli F, Kung MA, Nyggen P, Villaneuva P, Arash Farhadian E, Evesole LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen

SIMPOSIO 1. S1

EL LIQUEN PLANO ORAL COMO ENFERMEDAD EMERGENTE

ORAL LICHEN PLANUS AS AN EMERGENT DISEASE

S1.1 Etiopatogenia del liquen plano oral

S1.1 The etiopathogenesis of oral lichen planus

Prof. Zunt S

Universidad de Indiana. Indiana. USA

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, en cuyo diagnóstico y manejo esta involucrado el odontólogo. En esta ponencia se examina el actual conocimiento sobre la inmunopatogénesis del liquen plano oral y el papel de otros factores relacionados con su exacerbación y el manejo.

El liquen plano oral es una enfermedad no infecciosa común que afecta del 1 al 2% de la población (1). Es una enfermedad crónica, que a menudo dura toda la vida, y que se caracteriza por exacerbaciones que alternan con periodos de remisión. El liquen plano oral es más común en las mujeres que en los hombres (2). A pesar de que la etiología del liquen plano oral es idiopática y su patogénesis esta poco entendida, la corriente actual de pensamiento apoya una inmunopatogénesis (3). El liquen plano oral puede ser una reacción de hipersensibilidad mediada por células a un antígeno o antígenos desconocidos del sistema inmune de la mucosa (4). En algunos casos los fármacos, las infecciones o los materiales dentales pueden estar implicados. Por lo general, estos agentes no son causales, pero pueden provocar liquen plano oral en individuos susceptibles. El estrés esta implicado en el principio del liquen plano oral o en las exacerbaciones en el 50% de los casos (5). El liquen plano oral puede ser un componente del liquen plano mucocutáneo que puede afectar a la piel y a otras membranas mucosas. El liquen plano oral presenta un particular interés ya que las lesiones orales son más severas, persistentes y responden menos a la terapia que las lesiones de la piel (6, 7).

El soporte empírico para una base inmunológica para las lesiones de liquen plano oral proviene de la resolución de las lesiones cuando han sido tratadas con agentes inmunomoduladores (8) incluyendo corticoesteroides (9), retinoides, ciclosporina, azathioprina (10), tacrolimus (11) y otros agentes (12).

Las células de Langerhans son células dendríticas fundamentales en la presentación de antígenos a los linfocitos T (13). Las células de Langerhans pueden estar presentes en un número normal o reducido en el liquen plano oral (14). Las células de Langerhans pueden ser más dendríticas que en la mucosa normal, estar activadas o formando grupos en el área de las células basales. Además de las células de Langerhans, se ha descrito también que aumentan en tamaño y número los macrófagos relacionados con el factor VIIIa positivo de las células dendríticas (15).

Muchos agentes etiológicos han sido sospechosos de iniciar el liquen plano oral a través de una reacción inmunológica mediada por células e inducida por cambios antigénicos. Entre ellos se incluyen la predisposición genética, infecciones, vacunaciones (16), medicaciones (17), estrés (18) y materiales dentales restaurativos.

La patogénesis del liquen plano oral no ha sido todavía claramente dilucidada, pero existen evidencias abrumadoras que apoyan mecanismos inmunológicos que resultan de una compleja interacción entre los queratinocitos, las células de Langerhans y los linfocitos.

Los investigadores han informado asociaciones entre antígenos leucocitarios específicos humanos (HLA), linfocitos T activados, citoquinas, expresión de moléculas de adhesión, componentes de la matriz extracelular, proteínas de choque térmico y citoqueratinas. Los estudios sobre el papel de los antígenos HLA en pacientes con liquen plano han sido ambiguos. Se han informado un incremento de HLA-DRW9 y HLA-DR3 en pacientes japoneses con liquen oral plano (19). Se ha descrito un aumento de HLA-DR9 en pacientes chinos con liquen oral plano (20). No se conoce si esta expresión de HLA-DR por los queratinocitos es secundaria a la inflamación o esta causada primariamente por linfocitos productores de interferón (Challacombe 1999). Se ha publicado también un incremento de HLA-B27, HLA-B51 y HLA-Bw57 en pacientes ingleses con liquen oral. Porter et al., en 1997 sugirieron que la presencia de HLA-DQ1 podría conferir resistencia frente al liquen plano.

Los linfocitos T activados son unos de los componentes más críticos en la patogénesis del liquen oral plano. Las secciones histológicas de lesiones orales del liquen plano exhiben un intenso infiltrado activado de linfocitos T la antígeno positivo (21). Estos linfocitos T son principalmente CD4 y CD8 positivos. Las células CD8 positivas esta asociadas con la progresión de la enfermedad, con la localización intraepitelial y con la lamina propia superficial. Los linfocitos T exhiben una actividad supresora. La especificidad antigénica se sugiere por "restricted T cell receptor V_" (22, 23).

La producción local de citoquinas puede ser un componente importante del liquen plano oral persistente crónico. Las citoquinas de los linfocitos T in vitro han demostrado elevados niveles de interleucina-6 y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos. La estimulación de los linfocitos T derivados de estos liquenes planos producen más TNF_, IL-6 y GM-CSF que las células mononucleares periféricas.

Los queratinocitos del liquen plano oral producen IFN_, IL-6 y TNF_ cuando son estimuladas por IL-1_, LPS y PMA. Como los queratinocitos del liquen plano oral producen citoquinas que estimulan la activación de los linfocitos T, ello posibilita que la lesión sea crónica y mantenida.

La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) exhibe un significativo aumento de su expresión en el liquen oral plano implicando queratinocitos, células de Langerhans, macrófagos y linfocitos T. La ICAM-1 promueve la migración de leucocitos a las áreas inflamadas. Por encima de la regulación de las moléculas de adhesión vascular puede reclutar y retener linfocitos T activos manteniendo la lesión de liquen plano oral (24).

Se ha sugerido que las proteínas de choque térmico (HSP) pueden servir como autoantígenos en algunas enfermedades autoinmunes. La HSP60 se ha mostrado elevada en las células epiteliales de la capa basal en el liquen plano oral (25). Las citoqueratinas (26) son un grupo de proteínas de filamentos intermedios en el epitelio. Se ha demostrado recientemente en las capas basal y

taconazol, y de uso sistémico, como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol. Los primeros son útiles en el tratamiento de las micosis superficiales cutáneas y mucosas, lamentablemente el único fármaco que puede emplearse para el tratamiento tópico oral (no absorbible o de forma escasa) es el miconazol, que está comercializado en forma de gel. El resto de las formulaciones tópicas de imidazoles está orientado al tratamiento de las micosis cutáneas o vaginales.

La 5-fluorocitosina interfiere con la síntesis de ácido nucleicos, ARN y ADN, y de proteínas. Suele utilizarse por vía oral o parenteral en combinación con la anfotericina B en el tratamiento de micosis invasoras graves. No está comercializada en España y su empleo en monoterapia induce rápidamente la aparición de resistencias, por lo que no es aconsejable su uso [4].

Los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica inhiben a diferentes enzimas que participan en la síntesis de macromoléculas de su estructura. Las candinas (equinocandinas y neumocandinas: caspofungina y anidulafungina) son inhibidores de la síntesis de glucano, mientras que las nikomicinas inhiben la síntesis de quitina. La caspofungina es un promotor antifúngico de amplio espectro que puede emplearse por vía intravenosa para el tratamiento de micosis graves, exceptuando la criptococosis (es poco activa sobre *Cryptococcus neoformans*) [4,14].

Un problema que ha aparecido con el aumento de las micosis es el de los fracasos terapéuticos [4,8] que pueden ser debidos a múltiples causas: 1) desarrollo de resistencia al antifúngico (resistencia microbiológica adquirida), 2) selección de poblaciones fúngicas poco sensibles por el antifúngico empleado (resistencia microbiológica primaria o innata), 3) infección por un nuevo aislamiento de la misma o de distinta especie fúngica resistente al antifúngico empleado (reinfección), 4) incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, 5) concentraciones inadecuadas del antifúngico por interacción con otros fármacos o malabsorción y 6) una combinación de varios de estos factores.

El aumento del uso de los antifúngicos ha propiciado la aparición de resistencias. Afortunadamente, este problema no ha alcanzado la magnitud observada con los antibióticos antibacterianos y se observa fundamentalmente con el uso de la 5-fluorocitosina y de algunos azoles, como el fluconazol. Sin embargo, existen hongos que son intrínsecamente resistentes a algunos antifúngicos, lo que hace muy difícil su tratamiento, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias. Los hongos con resistencia primaria (o intrínseca) a un antifúngico la presentan antes de ponerse en contacto con el antifúngico, es el caso de *Candida krusei* con el fluconazol. La resistencia secundaria (extrínseca o adquirida) se adquiere tras un contacto, generalmente prolongado, con el antifúngico. Estas resistencias se han observado en *Candida albicans* aislada de pacientes con sida y candidiasis orofaríngea tratados con imidazoles (sobre todo fluconazol) [7-9,15]. Además, algunos hongos pueden desarrollar resistencias con relativa facilidad, adaptándose a concentraciones crecientes de un antifúngico. Este es el caso de *Candida dubliniensis*, una especie que produce infecciones fundamentalmente en la cavidad oral de pacientes con infección por el VIH, y que presenta una capacidad mayor que la de *C. albicans* para adquirir resistencias a algunos antifúngicos [16].

En *C. albicans* la presencia de resistencias es más baja que en especies como *C. krusei* o *Candida glabrata* (intrínsecamente menos sensibles al fluconazol). Se han propuesto varios mecanismos de resistencia: 1) permeabilidad reducida de la membrana celular al antifúngico (más probable para el fluconazol que para un compuesto altamente lipófilo como el itraconazol), 2) desvíos posibles en la ruta de síntesis del ergosterol, 3) la producción excesiva de enzimas dependientes del citocromo P450, 4) la mutación de la

diana enzimática (14 α -demetilasa) con disminución de la afinidad de unión del antifúngico ó 5) la existencia de una bomba de flujo que elimina el antifúngico que entra en la célula fúngica.

Otro avance importante es la estandarización y comercialización de métodos para el estudio de la sensibilidad de los hongos a los antifúngicos en el laboratorio (in vitro) [7-9,11-16]. Esta información puede ser de gran utilidad en el caso de fracasos terapéuticos que puedan estar asociados a la aparición de resistencias o de infecciones causadas por hongos con reducida sensibilidad o resistencia a alguno o varios de los antifúngicos disponibles. Los métodos que actualmente existen para el estudio de la sensibilidad in vitro de los aislamientos fúngicos incluyen la difusión en agar y la microdilución. En el primer caso, el antifúngico difunde en un medio semisólido sobre el que crece el hongo, produciendo un halo de inhibición proporcional a la sensibilidad del hongo al antifúngico. En el segundo caso, se ensayan diluciones decrecientes del antifúngico para calcular la concentración mínima fungicida (CMF) o inhibitoria del crecimiento fúngico (CMI).

Referencias bibliográficas

- Quindós G, Ribacoba L, Contreras I, Aguirre JM. Tratamiento de las candidiasis orofaríngeas. Rev Iberoam Micol 1996; 13 (Supl 1): S11-S15.
- Quindós G. Terapéutica anticandidiásica. Gac Med Bilbao 1992; 89: 186-8.
- Mensa Pueyo J, Gatell Artigas JM, Jiménez de Anta Losada MT, et al. (Eds.) Guía de terapéutica antimicrobiana. 10ª Ed. Barcelona, Masson, 2000.
- Polak A. Antifungal therapy: An everlasting battle. Eurocommunica, Barnham, UK, 1999.
- Contreras I, San Millán R, Pontón J, Quindós G. Eficacia del tratamiento de la candidiasis oral del lactante con antifúngicos no absorbibles. XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P., San Sebastián, 1997.
- Wray D, Bagg J. Candidiasis oral. Science Press, Londres, 1998.
- Ceballos Salobreña A, Gaitán Cepeda LA, Orihuela Cañada F, Barrionuevo Olea D, Ceballos García L, Quindós G. Resistencia in vitro a los antifúngicos en *Candida albicans* de pacientes infectados por el VIH con y sin candidosis oral. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 194-7.
- Ribacoba L, Aguirre JM, Quindós G, et al. Perfil de resistencias a antifúngicos en la candidiasis oral asociada a la infección por el VIH. Arch Odontostomatol 1999; 15: 454-64.
- Bernal S, Gutiérrez MJ, Serrano MC, et al. Sensibilidad a fluconazol e itraconazol en aislamientos de *Candida* spp. procedentes de pacientes VIH positivos y VIH negativos. Rev Esp Quimioter 2000; 13: 60-3.
- Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 2-5.
- Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 397-401.
- Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, et al. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 645-8.
- Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutiérrez MJ, Quindós G, Martín Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY-303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 697-700.
- Ruesga MT, Quindós G, López-Ribot JL. Azole and echinocandin antifungal agents against *Candida* species. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S160.
- Quindós G, Abarca L, Carrillo-Muñoz AJ, et al. Multicenter survey of the in vitro antifungal resistance in yeasts of medical importance isolated from Spanish patients. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 97-100.
- Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Arévalo MP, et al. In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. Chemotherapy 2000; 46: 395-401.

S2.5 Nuevas perspectivas en la terapia antifúngica

S2.5 New perspectives in antifungal therapy

Prof. Quindós G

Universidad del País Vasco EHU. Leioa. España

El tratamiento de las candidosis y otras micosis orales está basado en la solución de sus factores predisponentes y en la eliminación de la infección mediante el empleo de fármacos antifúngicos apropiados. La corrección de los factores sistémicos (control de la diabetes, la ferropenia o de cualquier enfermedad o agente inmunosupresor) y locales (colocación de una prótesis correcta o disminución de la xerostomía) son fundamentales [1,2]. En el campo de la terapia antifúngica estamos viviendo un momento clave con el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos antifúngicos que además de ampliar el arsenal terapéutico disponible van a permitir afrontar con más eficacia el tratamiento de aquellas micosis más severas o que responden peor al tratamiento actual. En esta presentación vamos a realizar un breve repaso de los antifúngicos disponibles, de sus presentaciones farmacológicas más útiles para el tratamiento de las micosis orales y una pequeña reseña de los antifúngicos que se comercializarán en breve y de los que se estudian con grandes esperanzas [3,4].

De los antifúngicos clásicos, la nistatina y el miconazol son productos muy útiles en el tratamiento inicial de las candidosis orales [3]. Las formulaciones en suspensión oral y tableta vaginal de nistatina o de miconazol en gel oral son muy eficaces para la resolución de la mayoría de los episodios agudos de candidosis oral. La comodidad de la presentación en gel de miconazol y una ligera mayor eficacia de este antifúngico en el tratamiento de las micosis en lactantes pueden pesar a su favor a la hora de elegir el tratamiento [5].

El ketoconazol (oral) y los triazoles (fluconazol e itraconazol, por vía oral o intravenosa) son más eficaces en el tratamiento de las candidosis recidivantes o refractarias a otros tratamientos (como en pacientes infectados por el VIH) [6-9]. El fluconazol permite una mayor flexibilidad terapéutica (mejor posología y menor toxicidad) que ketoconazol e itraconazol, aunque la comercialización en breve de una suspensión oral de itraconazol en ciclodextrina va a suponer una alternativa muy interesante por su doble acción, tópica y sis-

témica y por una absorción más elevada y regular de este compuesto.

En caso de fracaso terapéutico con los fármacos anteriores o para el tratamiento de las micosis invasoras, el antifúngico de elección es la anfotericina B intravenosa (convencional o en diferentes formulaciones lipídicas-liposómicas) [3,4,10] que puede sustituirse después de la remisión de la fase aguda por un tratamiento oral (o intravenoso) con fluconazol o itraconazol. Una alternativa en fase de estudio clínico es la nistatina liposómica [10-12]. La elección de una u otra presentación de antifúngicos poliénicos debe ser sopesada intensamente, valorando la eficacia, toxicidad y coste de cada compuesto. Las esperanzas de alternativas menos tóxicas y tan eficaces o más sobre algunas especies fúngicas problemáticas (*Aspergillus* y otros hongos filamentosos) están depositadas en dos fármacos que se comercializan este año, voriconazol y caspofungina [10,13,14] y en otros en fase de estudio clínico, anidulafungina, posaconazol y ravuconazol [13,14].

Pueden consultarse diferentes artículos de revisión sobre las pautas más adecuadas en cada caso concreto [1-6]. La mayoría de los antifúngicos disponibles (Tabla) actúan sobre la membrana citoplásmica fúngica, pero existen otros (menos empleados) que actúan en el citoplasma, el núcleo o la pared celular. La anfotericina B y la nistatina actúan uniéndose al ergosterol presente en la membrana celular de los hongos produciendo una alteración de la permeabilidad. La anfotericina B es utilizado en el tratamiento de las micosis más severas y en las células humanas puede unirse al colesterol, produciendo una alta toxicidad en tratamientos prolongados. Esta toxicidad puede reducirse con las nuevas presentaciones de este antifúngico integrado en liposomas o asociado a lípidos [3,4].

Los azoles (imidazoles y triazoles) son una amplia familia de antifúngicos que impiden la síntesis del ergosterol inhibiendo la acción de las enzimas dependientes del citocromo P450 [3,4]. Existen azoles de uso tópico como miconazol, econazol, flutrimazol, bifonazol, clotrimazol, tioconazol y ser-

TABLA.

Fármacos antifúngicos clásicos, nuevos y en desarrollo útiles en el tratamiento de las micosis orales e invasoras.

ANTIFUNGICO	PRESENTACION (T, O, IV)	ACTIVIDAD
Polienos		
Anfotericina B	T (Fungiline) e IV (Fungizone, Bristol-Myers Squibb)	Amplio espectro (Fungicida)
Nistatina	IV (Abelcet, Esteve; AmBisome, Gilead) T (Mycostatin, Bristol-Myers Squibb) O (NyoTRAN, Aronex)*	Amplio espectro (Fungicida)
Azoles		
Miconazol	T (Daktarin, Esteve; Fungisidin, Isdin) e IV	Amplio espectro (Fungistático)
Ketoconazol	T y O (Ketoisdin, Isdin; Fungarest, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Fluconazol	O e IV (Diflucan, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático)
Itraconazol	O e IV (Canadiol, Esteve; Sporanox, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Voriconazol	O e IV (Vfend, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Posaconazol*	IV (Posaconazol, Schering Plough)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Ravuconazol*	IV (Posaconazol, Bristol-Myers Squibb)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
UR9825*	IV (Sin nombre, Uriach-Biohorn)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Análogos de nucleósidos		
5-Fluorocitosina	O e IV (Ancotil, ICN Pharma)	Candida y otras levaduras (Fungistático)
Candinas		
Caspofungina	IV (Caspofungina, Merck Sharp & Dohme)	Amplio espectro (Fungicida)
Anidulafungina*	IV (Anidulafungina, Versicor)	Amplio espectro (Fungicida)

* En desarrollo, T = uso tópico (incluye presentaciones orales no absorbibles), O = uso oral, IV = uso intravenoso.

Latinoamérica, se le encuentra desde México (23º N) hasta Argentina (34º S) aunque existen varias áreas donde la micosis no ha sido reportada, tales como las islas del Caribe, las Guayanas, Surinam, Chile, Belize y Nicaragua. Los países que registran el mayor número de casos son Brasil, Colombia y Venezuela. Los casos de Paracoccidioidomicosis reportados en Europa, Asia y Africa se consideran no autóctonos y todos han sido encontrados en pacientes que previamente habían vivido en zonas endémicas de Sudamérica.

Es importante señalar que el tiempo transcurrido desde que el individuo estuvo en una región endémica y la aparición de las lesiones es muy prolongado habiéndose estimado una duración media de 15.3 años, lo que indica que el *P. brasiliensis* permanece latente por períodos muy largos.

En los países donde la enfermedad es endémica los pacientes provienen de áreas consideradas tropicales y subtropicales. Las condiciones ambientales predominantes son temperatura de 17 a 24°C, lluvias frecuentes (900 a 1810 mm/año), abundante vegetación, muchos arroyos con plantas silvestres, inviernos cortos y veranos lluviosos. Los estudios con paracoccidioidina realizados en piel permiten sostener que la infección se adquiere a una edad temprana con un pico de incidencia en la segunda década de la vida sin diferencia de sexo; sin embargo la forma progresiva es más prevalente en hombres con una relación de 45:1 en Colombia y 81:1 en Brasil.

La infección activa es rara en niños y adultos jóvenes, diagnosticándose con mayor frecuencia en hombres entre 30-60 años. El paciente típico corresponde a un varón adulto desnutrido, agricultor de ocupación, que vive en estrecho contacto con el suelo y vegetales. En los últimos años se han reportado varios casos en pacientes con SIDA, todos pertenecientes a Brasil.

La patogénesis de la Paracoccidioidomicosis no está bien definida, sin embargo sobre la base de experimentación en animales y de datos clínicos se acepta que la lesión primaria se adquiere por la inhalación de conidias presentes en el aire, causando el complejo pulmonar primario. Las conidias inhaladas rápidamente se transforman en levaduras que crecen en el parénquima pulmonar, produciendo una enfermedad progresiva que se disemina a órganos extrapulmonares. La diseminación hematogena a otros órganos puede coincidir con el compromiso ganglionar primario.

Formas clínicas

Hay evidencia que la paracoccidioidomicosis existe como infección subclínica, habiéndose encontrado el hongo en individuos que estaban siendo evaluados por otras enfermedades. Desde el punto de vista de la enfermedad clínica se distinguen dos formas: la forma juvenil aguda o subaguda y la forma crónica del adulto. La primera es severa y de curso rápido en comparación con la forma crónica, sin embargo en ambos casos la función del sistema inmunológico dependiente de los linfocitos T es anormal y en ausencia de una terapia adecuada, la mortalidad es alta. En las dos formas se pueden presentar lesiones a niveles de la cavidad oral, manifestándose con más frecuencia en la forma crónica del adulto.

Manifestaciones orales

La mucosa oral es el sitio más frecuente de localización de las lesiones extrapulmonares de la paracoccidioidomicosis, encontrándose entre 51.5% al 79.2% de lesiones, por otro lado, las lesiones de la mucosa oral pueden ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. Se caracterizan por presentarse como úlceras superficiales eritematosas, microgranulomatosas, que sangran con facilidad y que presentan un exudado blanco amarillento. Comprometen

usualmente las encías, cuando son pequeñas no producen sintomatología, sin embargo, si el compromiso es extenso puede haber dolor y sangrado.

Dependiendo de la extensión y duración de las lesiones gingivales se puede producir destrucción del hueso alveolar, lo que conduce a severa movilidad de dientes dando cuadros que pueden ser confundidos con enfermedad periodontal avanzada. Si bien las encías son los sitios más comprometidos, también es posible encontrar compromiso generalizado de toda la mucosa oral incluyendo rebordes alveolares edéntulos, la lengua, piso de boca y paladar blando y duro. Debido a que las lesiones orales son raras en la parte media del paladar y más bien son muy frecuentes a nivel de las encías, se ha hipotetizado que las lesiones gingivales pueden ser el resultado de la inoculación directa del hongo por el uso de palitos infectados utilizados como mondadientes y que a partir de las lesiones gingivales se compromete el resto de la mucosa oral. Esta hipótesis es contradictoria con los resultados de los estudios en animales de experimentación que ha demostrado que el microorganismo entra por inhalación.

El hecho de que el compromiso oral es un hallazgo frecuente en los casos de paracoccidioidomicosis hace suponer que son las condiciones de humedad y temperatura de la boca las que permiten que el hongo se localice y prolifere en esta zona anatómica a partir de la diseminación hematogena proveniente de los pulmones. Es interesante señalar que también se ha identificado al Paracoccidioides en granulomas apicales, en tales casos se puede interpretar como infección sobreagregada de lesiones apicales a donde el hongo ha llegado por vía hematogena o mas probablemente por invasión a través de una caries que ha producido necrosis pulpar.

Las secuelas más importantes a nivel de la boca son la pérdida de dientes y severa fibrosis de la mucosa oral que impide abrir la boca y por ende dificulta la alimentación.

Histopatología

Las lesiones orales de paracoccidioidomicosis se caracterizan por presentar a nivel de la lámina propia una reacción inflamatoria crónica granulomatosa, con células epitelioides y numerosas células gigantes tipo Langhans y a cuerpo extraño.

También se observa un infiltrado de polimorfonucleares y algunos eosinófilos entremezclados con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Dentro del citoplasma de las células gigantes, en el intersticio y en áreas de acúmulos de PMN, se encuentra el hongo, el cual aparece como una estructura de 10 a 40 micras de tamaño, de forma redonda u ovalada con doble membrana y con gemación periférica que le da la apariencia de un timón de barco. Esta morfología puede ser fácilmente destacada empleando tinciones de Grocott, Gomori y PAS. El epitelio puede presentar ulceración además de zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, edema intercelular (espongiosis), microabscesos y células acantolíticas. A nivel del epitelio el paracoccidioides puede encontrarse en las áreas espongióticas y en los microabscesos.

El hongo también puede ser identificado mediante examen directo. En algunos casos el cultivo y la inoculación en animales es útil. La serología es útil para el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la paracoccidioidomicosis se hace con sulfonamidas, anfotericina B, ketaconazol, itraconazol y fluconazol.

El tratamiento de las secuelas a nivel de la boca se realiza utilizando colgajos mucocutáneos y autoinjertos de piel.

copias/mm³, presentaban lesiones por *Candida* en el 20,4%, y los pacientes con carga viral superior a 10.000 copias/mm³, en un 46,9%. Estos dos últimos trabajos, fueron estudios piloto, con una muestra pequeña de enfermos. La xerostomía es responsable en gran medida, de la aparición de ciertas lesiones orales, especialmente de las lesiones periodontales y las candidiasis que presentan estos enfermos. Con la aplicación de la medicación antirretroviral altamente activa, Ceballos y cols, en un trabajo piloto y en comunicaciones posteriores, describieron una disminución de la xerostomía, acompañada en algunos casos, de un aumento del tamaño de las glándulas parótidas, debido a un infiltrado graso de origen yatrogénico (18,19,20,21). A partir de la introducción de los inhibidores de la proteasa a la terapia antirretroviral y el establecimiento de terapias combinadas y terapia antirretroviral altamente activa, se ha comunicado que esta terapia combinada produce una disminución de la carga viral en sujetos con enfermedad avanzada por infección por VIH. Tanto es así, que la literatura muestra que a partir de 1997 existe una disminución de infecciones oportunistas en los sujetos con SIDA, así como un aumento en la supervivencia de estos pacientes, mayor si fueron diagnosticados entre 1996 y 1997 (22). Pretendemos en esta ponencia exponer la evolución, en este amplio periodo de tiempo, de las lesiones por *Candida* en la cavidad oral en los pacientes infectados por VIH, valorando tanto su prevalencia, como las modificaciones en las variedades clínicas encontradas, así como en su localización; y por otra, los posibles cambios en la presencia de cultivos positivos a *Candida*.

Referencias bibliográficas

- Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JO, Polzalski. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-1.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1984; 311: 354.
- Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. AIDS 1992; 6: 95-100.
- Selwyn PA, Alcades P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1697.
- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. BMJ 1988; 296: 745-50.
- Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedlan GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1984; 311: 354.
- Melnick SL, Engel D, Truelove E, et al. Oral mucosal lesions: association with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 37-43.
- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. AIDS 1991; 5: 519-25.
- Scully C, Laskaris G, Porter SR. Oral manifestations of HIV infection and their management. More common lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 158-66.
- Anonimo. Orofacial manifestations of HIV infection. Lancet 1988; 30: 976-7.
- EEC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.
- Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeasts infections. Act Odont Scand 1990; 48: 57-61.
- Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a spanish population. J Oral Pathol Med 1996; 25: 523-6.
- Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Alteraciones orales en pacientes infectados por el VIH con menos de 200 linfocitos CD4. Avances Odontostomatol 1997; 13: 119-28.
- Ceballos A, Olea D, Aguirre JM, Quindós G, Orihuela F, Castaño M. Candidiasis bucal en pacientes infectados por el VIH. Aspectos clínicos y microbiológicos. Actualidad Obstetrico-Ginecológica 1998; 2: 85-90.
- Ceballos A, Antunez JM, Bagán JV, Aguirre JM, Ceballos L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. Medicina Oral. 1998; 3: 199-206.
- Ceballos L, Quindós G, Ceballos A. Prevalencia de las lesiones orales asociadas a la infección por el VIH en una población homosexual. Medicina Oral 1999; 4: 470-8.
- Ceballos A, Ceballos L. Influencia de los inhibidores de la proteasa del VIH, asociados a otros antirretrovirales, en la aparición de las lesiones orales asociadas al sida. evolución de las mismas. Archivos Odontostomatol 1998; 14: 284-9.
- Ceballos A, Gaitán LA, Ruesga MT, Ceballos L, Quindós G. Prevalencia de lesiones orales por *Candida* en una población con sida sometida a terapia antirretroviral altamente activa. Rev Iberoam Micol 1998;15:141-5.
- Ceballos A, Ruiz-Miranda M, Rodríguez-Archilla A, Ceballos G, Urquía M. Posibles cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva de una población drogodependiente. Avances Odontostomatol 1993; 1: 61-6.
- Ceballos A, Urbano B, Planells E, Ceballos L. Medición de electrolitos en saliva de pacientes VIH+. Archivos Odontostomatol 1996; 12: 698-704.
- Ceballos A, Gaitán Cepeda LA, Monzón V, Bagán JV, Ceballos L. Valores de Na y K en saliva en un grupo de enfermos de SIDA, sometidos a medicación antirretroviral altamente activa. (abstrac 72-I) III Congreso de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal, Lima (Peru), 1999: pag: 36.
- Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urcioli R, Lazzeri , Rezza G. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. AIDS 1999; 13: 249-55.

S2.4 Micosis orales profundas: Paracoccidioidomicosis

S2.4 Deep oral mycosis: Paracoccidioidomycosis

Prof. Delgado W

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú

La paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica más frecuente de Latinoamérica causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Los pulmones son los sitios de la infección primaria pero, aunque no está probado, es posible que la infección se inicie en las mucosas, especialmente en la mucosa oral a través de la inoculación directa del hongo en estos tejidos. Las lesiones secundarias aparecen en las mucosas, en los ganglios linfáticos, en la piel y en las glándulas suprarrenales. Muchos pacientes son

diagnosticados por las lesiones orales, de allí su importancia en la patología de cabeza y cuello.

Esta entidad también recibe el nombre de enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida en honor a la contribución que en diferentes épocas hicieron estos investigadores brasileños. El término blastomicosis sudamericana, utilizado hasta 1971 se considera actualmente incorrecto.

Una de las características más resaltantes de la paracoccidioidomicosis es su distribución geográfica. Restringida a

S2.3 Las candidosis orales en el paciente VIH (+): Ayer y Hoy

S2.3 Oral candidosis in HIV (+) patients: Yesterday and today

Prof. Ceballos A

Universidad de Granada. Granada. España

Desde las primeras descripciones de la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), llamó la atención la alta frecuencia de manifestaciones orales que presentaban las personas afectadas por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1,2). Las lesiones orales, en concreto la candidiasis oral, han sido aspectos relevantes de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y predictivo.

La importancia de estas lesiones, principalmente candidiasis oral y leucoplasia vellosa, radica en el hecho de que son con mucha frecuencia el primer signo de esta enfermedad, además de tener valor pronóstico en cuanto a la evolución de la infección y la aparición de SIDA (3,4,5,6).

La importancia de las lesiones orales en individuos infectados por VIH es múltiple: 1) Ciertas lesiones orales pueden predecir el serostatus VIH cuando el test de anticuerpos no está disponible, 2) Exámenes orales cuidadosos pueden aumentar la exactitud de la clasificación de los Centros para el Control de la enfermedad (CDC) de los individuos infectados por el VIH, 3) La candidiasis oral y la leucoplasia vellosa pueden utilizarse como criterios para instaurar el tratamiento específico frente al VIH, 4) La candidiasis oral puede ser un marcador para la aparición de candidiasis esofágica, 5) Algunas lesiones orales como candidiasis, sarcoma de Kaposi, úlceras aftosas, herpes simple y enfermedad periodontal pueden producir una morbilidad significativa en pacientes infectados por el VIH, 6) La candidiasis y la leucoplasia vellosa pueden determinar el desarrollo del SIDA en pacientes VIH, incluso después de que el recuento de CD4 está controlado (7,8).

La candidiasis oral es a menudo la manifestación inicial de la infección sintomática por VIH y es también una predicción de las probabilidades de otras infecciones oportunistas. Particularmente en hombres jóvenes, el desarrollo de una candidiasis oral sin una causa local, tal como xerostomía, o terapia con antimicrobianos, corticosteroides, u otras drogas inmunosupresoras, es altamente sugestivo de la infección por VIH (9,10).

La clasificación de la OMS de 1992 distingue 2 tipos principales de candidiasis oral: la candidiasis eritematosa y la candidiasis pseudomembranosa. La candidiasis hiperplásica se ha eliminado de la clasificación (11). Nosotros preferimos seguir en nuestro trabajo la clasificación establecida por Holmstrup y Axell en 1990 (12) que sí incluye dicha forma clínica por la importancia de la misma. Scully y cols. (9), refieren que la forma pseudomembranosa de la candidiasis puede ser la manifestación oral más común de la infección por VIH.

En el trabajo de referencia de las lesiones orales asociadas al sida, en España, de 1996 (13) las candidiasis orales, aparecían en el 65,7% de los enfermos estudiados, y su aparición estaba relacionada con las cifras de linfocitos CD4. En los enfermos incluidos en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm³), aparecía en el 35,6%, siendo la variedad clínica más frecuente, en este grupo, la pseudomembranosa (8,2%), seguida de la variedad eritematosa (6,9%) y de la forma hiperplásica que aparecía en un 0,7%. La queilitis angular, como forma asociada, aparecía en este grupo en un 19,37% de los enfermos. En los enfermos de Grado 2 (enfermos con

cifras de CD4 entre 200-500/mm³) aparecen lesiones en un 59,8% de los enfermos, la forma pseudomembranosa en el 11,7%, seguida de la forma eritematosa, en el 30,3% de los enfermos, y la variedad hiperplásica, que la encontramos en un 5,8%. La queilitis angular aparecía en un 11,7%. En los enfermos de Grado 3 (cifras de CD4 menores de 200/mm³), las candidiasis aparecían en el 92,7% de los enfermos. La forma pseudomembranosa en el 76,9%, la eritematosa en el 33,9% y la hiperplásica en el 13,3% de los enfermos. La queilitis angular aparecía en el 33,1% de los pacientes.

En trabajos posteriores (14,15,16) hemos observado un descenso de la prevalencia de la candidiasis oral en estos enfermos, en los que se sigue observando una relación entre las cifras de linfocitos CD4 y la presencia de lesiones por *Candida*, que oscilan entre un 40 y un 60%. Entre el grupo de riesgo homosexual, Ceballos y cols. (17), encuentran una prevalencia de candidiasis oral del 56%.

En un trabajo piloto, publicado en 1998 (18) sobre la posible influencia de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa en la aparición de las lesiones orales, en enfermos con seis meses de medicación, encontramos lesiones por *Candida* en el 30,2% de los enfermos. En los pacientes incluidos en el Grado 1 (>500 linfocitos CD4/mm³), aparecía en el 18,7%, con la variedad eritematosa en el 18,7% y ningún caso de la variedad pseudomembranosa ni hiperplásica. La queilitis angular, aparecía en este grupo en un 5,8% de los enfermos. En los enfermos de Grado 2 (200-500 linfocitos CD4 /mm³) aparecían lesiones en un 29,4% de los enfermos, pseudomembranosas en el 2,9%, eritematosas en el 41,1% de los enfermos, y ningún caso de la variedad hiperplásica. La queilitis angular aparecía en un 5,8%. En los enfermos de Grado 3 (<200 linfocitos CD4/mm³), las lesiones de candidiasis aparecían en el 36,1% de los enfermos, con la forma pseudomembranosa en el 13,8%, la eritematosa en el 50%, y ningún caso de la variedad hiperplásica. La queilitis angular aparecía en el 2,7% de los pacientes de este grupo.

Se valoraba también en este trabajo la posible importancia de la carga viral en la aparición de las lesiones, o su posible influencia en la evolución de las mismas. Hacen los autores dos grandes grupos, uno de enfermos con carga viral menor de 10.000 copias/mm³ y otro de enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm³. En los pacientes con carga viral inferior a 10.000 copias/mm³, las lesiones por *Candida* aparecían en un 27,7%, la forma pseudomembranosa en el 1,8% y la variedad eritematosa en el 27,7%. La queilitis angular, la encontraban en un 1,8%. En los enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm³, las lesiones por *Candida* aparecían en el 46,8%, la variedad pseudomembranosa en el 15,6%, la forma eritematosa en el 62,2% y la queilitis angular en el 6,2%.

En un trabajo posterior (19), nuestro grupo, encuentra una prevalencia de lesiones por *Candida* del 30,2%, en los pacientes del Grado 1, aparecía en el 18,8%, en el Grado 2, en el 29,4% y en los pacientes del Grado 3 en el 36,1%. En este trabajo, la variedad más prevalente fue la eritematosa, seguida de la pseudomembranosa, que aparecía en una proporción mucho menor, no encontrando, tampoco en este estudio, ningún caso de variedad hiperplásica. Según la carga viral, los pacientes con menos de 10.000

S2.2 Nuevas perspectivas en la epidemiología y etiopatogénesis de la candidosis oral

S2.2 New perspectives in epidemiology and etiopathogenesis of oral candidiasis

Prof. Samaranayake LP

Universidad de Hong Kong. Hong Kong

Las especies de *Candida* son ubicuas, patógenos fúngicos humanos capaces de provocar una variedad de enfermedades superficiales recurrentes especialmente en la mucosa oral y vaginal. En los últimos años de la década de los 50 hubo un gradual incremento en el número de casos de infecciones superficiales por *Candida* asociadas a la administración de un amplio espectro de antibióticos tales como tetraciclinas. Posteriormente, el uso extensivo de los esteroides e inmunosupresores en pacientes receptores de trasplantes de órganos, la terapia radiante ablativa, medular y el uso de antineoplásicos en pacientes con enfermedades malignas hematológicas han contribuido a un incremento de la morbilidad asociada a *Candida*. Más recientemente, las infecciones mucosas por *Candida* han sido motivo de gran atención debido a la pandemia del virus de la inmunodeficiencia adquirida. Por ejemplo, se conoce que hasta el 90% de los individuos infectados por VIH sufren candidosis orofaríngea. Estos procesos constituyen una característica clave en el estadio de la enfermedad por VIH y han sido incluidas como marcador en la clasificación de la enfermedad. Curiosamente, los pacientes infectados por VIH parecen ser más susceptibles a la candidosis orofaríngea pero no a la vaginal y a la diseminada. Los otros factores de riesgo generales que conllevan a la candidosis oral incluyen la edad (principalmente los muy jóvenes y ancianos), el portar prótesis dentales, el fumar, la diabetes mellitus, las deficiencias de hierro y vitaminas, y la hipofunción de las glándulas salivales.

C. albicans es la especie que más se asocia a las lesiones orales, pero también se encuentran ocasionalmente otras menos patógenas como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Recientemente, una nueva especie *C. dubliniensis* relacionada con *C. albicans* se ha aislado principalmente de las lesiones de la mucosa en pacientes infectados por VIH, aunque otros grupos de pacientes podrían albergar también a este organismo. La emergencia de *Candida*, y de especies resistentes a los nuevos antifúngicos tales como *C. glabrata* y *C. krusei* son actualmente motivo de preocupación. Un importante cofactor asociado a la patogénesis de la candidosis oral parece ser la virulencia del organismo infectante. Las características específicas de los hongos que contribuyen al desarrollo de la candidosis oral incluyen su habilidad para adherirse y colonizar la mucosa oral, formar tubos germinales terminados en apéndices cilíndricos, y su hidrofobicidad superficial. Los cambios fenotípicos y genéticos, la aspartil proteinasa extracelular, y la producción de fosfolipasa, parece que juega un papel secundario en la patogénicidad. Sin embargo, la gradación de la importancia de estos aspectos predisponentes aun se conoce poco. El desarrollo de la candidosis oral no se produce necesariamente ni por la colonización sola por especies de *Candida*, ni un incremento significativo en su concentración salival no necesariamente la producen. Por tanto otro factor local o sistémico tiene que estar presente para que los organismos inicien la infección y causen la enfermedad.

Clínicamente, la candidosis oral puede estar presente en tres principales variedades. Concretamente, el tipo pseudomembranoso, comúnmente conocido como muguet, el eritematoso y las variantes hiperplásicas. Cuando dos o más de estas aparecen juntas se utiliza el término de candidosis multifocal. Otras lesiones comunes incluyen la estomatitis protética aso-

ciada a *Candida*, la queilitis angular y la glositis romboidal media. *Candida* puede jugar un papel también en el eritema gingival lineal y en la periodontitis necrótica, descritas en la enfermedad por VIH, aunque no está claramente definido.

Las defensas orales del hospedador contra *Candida* esencialmente se pueden dividir en dos: los mecanismos inmunes no específicos (por ejemplo la integridad de la mucosa, las bacterias comensales, los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y los factores salivales) y los mecanismos inmunes específicos que incluyen los anticuerpos del suero, los anticuerpos secretados y la inmunidad celular mediada por células.

El epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral forma una superficie continua que protege los tejidos subyacentes, y funciona como una barrera mecánica e impermeable. La interacción entre las especies de *Candida* y la flora microbiana comensal es quizás el siguiente mecanismo crítico que modula la colonización por *Candida*. La flora comensal regula el número de levaduras inhibiendo la adherencia de las levaduras a la superficie oral compitiendo por los puntos de adhesión tanto como por los nutrientes disponibles.

La cavidad oral humana es única al estar constantemente bañada por saliva, un fluido biológico con potente actividad antifúngica y antibacteriana. Además, la constante acción limpiadora de la saliva inhibe mecánicamente la acumulación de microorganismos en varios nichos orales. Una reducción cuantitativa de la saliva o del flujo salival, por ejemplo en el síndrome de Sjögren provoca estado xerostómico con incremento concomitante en la cantidad e infección oral por *Candida*, indicando la importancia de las defensas salivales contra la invasión fúngica. Los elementos de la saliva que inhiben el crecimiento de *Candida* incluyen factores no específicos tales como las proteínas ricas en histidina, proteínas ricas en prolina, el sistema peroxidasa salival, la lactoferrina y la lisozima. La naturaleza anticandida de los polipéptidos ricos en histidina (HRP) es particularmente significativa y tiene similares características a los imidazoles. La lisozima y la lactoferrina son dos adicionales proteínas salivales no-inmunoglobulinas que contribuyen a la regulación oral de *Candida*. Se conoce que dos sistemas independientes, el sistema inmune sistémico y el secretor están involucrados en la defensa de la cavidad oral contra *Candida*. Los individuos con bajos niveles de IgAs son frecuentemente más afectados por candidosis mucosa. La IgAs funcional parece prevenir la adhesión de *C. albicans* al epitelio de la mucosa. Los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos tienen la habilidad de fagocitar y matar células de *Candida*. Sin embargo, la expresión completa de su actividad es dependiente del aumento de citoquinas sintetizadas o inducidas por células T, y del periodo de tiempo que sobreviven en el ambiente oral hostil bañadas en saliva. La candidosis mucocutánea así como la candidosis sistémica están típicamente asociadas con defectos en la respuesta inmune mediada por células. Se han reconocido una gran cantidad de defectos en la inmunidad mediada por células en los pacientes con candidosis crónica mucocutánea. Esto se ha comprobado en pacientes con infección VIH, con pérdida de linfocitos CD4+, produciendo recurrencias frecuentes de la candidosis orofaríngea.

Esta presentación analiza estos aspectos de la epidemiología y etiopatogénesis de la candidosis oral.

SIMPOSIO 2. S2

LAS MICOSIS ORALES EN EL TERCER MILENIO

ORAL MYCOSIS IN THE THIRD MILLENNIUM

S2.1 Los retos de la Micología Oral

S2.1 The challenge of Oral Mycology

Prof. Pontón J

Universidad del País Vasco EHU. Leioa. España

La presencia de manchas blancas o blanco-amarillentas en la mucosa oral de personas debilitadas, especialmente ancianos y niños, se conoce desde tiempos remotos y probablemente fue una de las primeras infecciones orales en ser documentada. A pesar de su temprana observación, el comienzo del estudio científico del muguet no se produce hasta la mitad del siglo XIX, pero ha sido en los 50 últimos años cuando realmente se ha avanzado en el conocimiento de las candidiasis orales. En gran medida, esto también ha sucedido con el resto de las micosis que afectan a la cavidad oral, cuya incidencia es notable en determinadas zonas geográficas pero está aumentando en zonas no endémicas debido a la generalización del turismo. Los avances se han producido en todos los campos. El aumento constante en el número de pacientes con factores predisponentes para el desarrollo de las candidiasis orales ha cambiado el espectro de los pacientes afectados y ha permitido la descripción detallada de las presentaciones clínicas. Una mención especial debe hacerse a la pandemia del SIDA que disparó el número de pacientes con candidiasis orofaríngea y planteó retos importantes en el tratamiento de esta micosis. La etiología de las candidiasis orales es bien conocida. Sin embargo, recientemente se ha descrito una nueva especie, denominada *Candida dubliniensis*, que es muy similar a *C. albicans* y que se aísla fundamentalmente en la cavidad oral de pacientes infectados por el VIH. Aunque actualmente pueden existir dificultades para la identificación de las dos especies en algunos laboratorios, la diferenciación es necesaria ya que *C. dubliniensis* presenta una mayor capacidad que *C. albicans* para desarrollar resistencias a los azoles. El conocimiento a nivel molecular de los factores de virulencia fúngicos y de los mecanismos defensivos del hospedador están permitiendo un mejor entendimiento de la patogenia de las micosis orales, aunque el progreso no ha sido homogéneo en todas las micosis ni dentro de una misma micosis. Por ejemplo, se ha avanzado relativamente poco en el establecimiento del papel que juega *Candida* en el desarrollo de la leucoplasia oral. El tratamiento de las micosis orales es un área de creciente interés. A las formulaciones clásicas de los antifúngicos convencionales se están añadiendo nuevas presentaciones, y también nuevos antifúngicos que actúan sobre nuevas dianas, que mejoran y amplían el espectro existente.

Sin lugar a dudas el tercer milenio traerá consigo grandes avances en el conocimiento y manejo de las micosis orales. En un futuro inmediato la secuenciación del genoma

de *C. albicans* y posteriormente del resto de los hongos que producen micosis orales permitirá un mejor conocimiento de su patogenia y abrirá la puerta del diseño de nuevos antifúngicos basados en la neutralización de factores de virulencia o de genes vitales para los hongos. El conocimiento de la respuesta inmune en las mucosas y de los antígenos inmunodominantes de los hongos permitirá el desarrollo de vacunas y la utilización de bacterias de la microbiota oral modificadas genéticamente para sintetizar y secretar anticuerpos candidicidas. La generalización del uso de las técnicas moleculares facilitará el diagnóstico de laboratorio y permitirá un mejor conocimiento de la epidemiología de las micosis orales. El desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos, así como la potenciación de las respuestas inmunológicas, permitirán un control eficaz de las micosis orales. Aunque los datos existentes en la actualidad no permiten suponerlo, un aspecto a considerar de la utilización de antifúngicos será la aparición de resistencias, de forma análoga a lo que sucedió con la utilización de los fármacos antibacterianos.

Referencias bibliográficas

1. Beninati C, Oggioni MR, Bocanera M, Spinosa MR, Maggi T, Conti S, Magliani W, De Bernardis F, Teti G, Cassone A, Pozzi G, Polonelli L. Therapy of mucosal candidiasis by expression of an anti-idiotypic in human commensal bacteria. *Nat Biotechnol* 2000;18: 1060-1064.
2. Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:14-22
3. Martins M, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1291-1294.
4. Mewes HW, Albermann K, Bähr M, Frishman D, Gleissner A, Hani J, Heumann K, Kleine K, Maierl A, Oliver SG, Pfeiffer F, Zollner A. Overview of the yeast genome. *Nature* 1997; 387 (Suppl.): 7-8.
5. Sanglard D. Integrated antifungal drug discovery in *Candida albicans*. *Nat Biotechnol* 2001;19: 212-213.
6. Sullivan DJ, Moran G., Donnelly S, Gee S., Pinjon E., McCartan B, Shanley DB, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: an update. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:72-76.
7. Cutler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol* 1991; 45: 187-218.
8. Hogan L, Klein BS, Levitz SM. Virulence of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 469-488.
9. Ogra PI, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 430-445.

así que muchos estudios tienden a enfatizar la importancia de ese único factor. Por ejemplo, los factores psicológicos y de personalidad han sido y continúan siendo estudiados en el SBA (7-11). Incluso estos estudios han llevado a nuevas modalidades de tratamiento como la terapia cognitiva (12), pero todavía no existe una fuerte relación causa-efecto entre la presencia de ansiedad y el SBA, por ejemplo (13).

Estudios psicológicos han intentado comprender la naturaleza del SBA y si es una forma de neuropatía (14). La estereognosis no ha conseguido diferenciar pacientes con SBA de pacientes control (15) pero se están realizando otros estudios en este área (16). Del mismo modo en un intento de unificar los diversos factores etiológicos, algunos estudios han demostrado cambios en la composición salivar en pacientes con SBA (17,18), pero no cambios en los niveles de flujo (19).

Las opciones terapéuticas son muchas y variadas en el SBA (20,21). Algunas han sido prometedoras pero necesitan una base científica más fuerte, aunque pueden proporcionar una mayor visión interna del proceso de la enfermedad (22). La terapia con medicamentos tiene una relación interesante con el SBA (23), particularmente en ciertos grupos de pacientes como lo que presentan enfermedad de Parkinson (24). Los estudios sanguíneos pueden poner de relieve cambios en pacientes con SBA, pero saber si son etiológicos resulta problemático (25).

En conclusión la mayoría de los pacientes con SBA pero no todos (26) pueden ser tratados satisfactoriamente siempre que todos los factores etiológicos conocidos sean considerados, incluyendo consejos tranquilizadores frente a la cancerofobia (27). Necesitamos un estudio científico multicéntrico que siga un protocolo acordado para investigar los resultados clínicos. Existe una clara necesidad de más estudios a doble ciego y una mayor base científica (28).

Referencias Bibliográficas

- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28:350-4.
- Lamey P-J, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:590-93.
- Freeman R. A psychotherapeutic case illustrating a psychogenic factor in burning mouth syndrome. *Br J Psychotherapy* 1993;10:220-25.
- Lamey P-J, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med* 1994;23:216-9.
- Lamey P-J. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 1996;14:339-54.
- Lamey P-J, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *BMJ* 1988;296:1243-46.
- Grushka M, Sessie BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain* 1987;28:155-67.
- Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychological disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:171-74.
- Lamb AB, Lamey P-J, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. *Br Dent J* 1998;165:256-60.
- Lamey P-J, Lamb AB. The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:390-2.
- Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000;14:59-64.
- Humphris GM, Longman IP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a review of two cases. *Br Dent J* 1996;181:204-8.
- Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med* 1998;60:378-85.
- Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain* 1993;9:207-15.
- Lamey P-J, Hobson RS, Orchardson R. Perception of stimulus size in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 1996;25:420-3.
- Formaker BK, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chem Senses* 2000;25:575-81.
- Lundy FT, Al-Hashimi I, Rees TD, Lamey P-J. Evaluation of major parotid glycoproteins in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:252-8.
- Mizukawa N, Sugiyama K, Ueno T, Mishima K, Takagi S, Sugahara T. Defensin-1, an antimicrobial peptide present in the saliva of patients with oral diseases. *Oral Dis* 1999;5:139-42.
- Lamey P-J, Murray BM, Eddie SA, Freeman RE. The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not related to precipitating factors in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001;30:121-4.
- Bessho K, Okubo Y, Hori S, Murakami K, Iizuka T. Effectiveness of kampo medicine (sai-boku-to) in treatment of patients with glossodynia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:682-6.
- Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;13:83-8.
- Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolamo M, Luca PD. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;6:274-277.
- Brown RS, Krakow AM, Douglas T, Choksi SK. Scalded mouth syndrome" caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:665-7.
- Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey P-J. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology* 1998;15:73-8.
- Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, Popp M, Marthol H, Neundorfer B, Hummel T. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 2001; 90: 281-6.
- Lamey P-J, Lamb AB. Refractory Burning Mouth Syndrome in Non-responders in Gastroenterology. Editors; Dobrilla G, Bardhan, KD, Steele A. Verona, Cortina International, 1991, pp.3-25.
- Engman MF. Burning tongue. *Arch Dermatol Syphil* 1920; 1: 137-8.
- Berghahl J, Anneroth G. Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 433-8.

En el mercado español se encuentran en este momento accesibles dos fármacos en esta categoría, el rofecoxib y el celecoxib (otros fármacos como parecoxib están pendientes de aprobación), pero su uso en la terapéutica del dolor dental no está aún formalmente autorizada y la única indicación establecida es el tratamiento de la artrosis y artritis reumatoide. La actividad analgésica de inhibidores COX-2 ha sido investigada en pacientes tras cirugía dental mediante ensayos clínicos controlados, doble ciego, con enmascaramiento, que demuestran una actividad analgésica para rofecoxib (50 mg) similar a la de ibuprofeno (400 mg) pero con mayor duración de acción (~9 horas) y una buena tolerancia, actividad analgésica que también se ha demostrado para celecoxib (200 mg) (6-9).

Aunque en una revisión reciente se confirma que la gastrolesividad de rofecoxib fue menor que la de AINEs no selectivos (10), este tema será sin duda objeto de debate y estudios adicionales.

Otras perspectivas de futuro

Existe una diversidad de nuevas posibilidades farmacológicas en el tratamiento del dolor. Entre los mecanismos asequibles estarían el bloqueo de canales de calcio neuronales, el antagonismo del receptor NMDA, y el agonismo de receptores endógenos de cannabinoides. La sustancia P es un neuropeptido presente en fibras nerviosas aferentes nociceptivas cuya expresión aumenta tras inflamación periférica en tejido pulpar humano (11), razón por la que los antagonistas de receptores para sustancia P podrían tener un papel como analgésicos en dolor odontogénico. Otra alternativa sería la utilización de agonistas nicotínicos como la epibatidina, para lograr un efecto anti-hiperalgésico que se ha demostrado en modelos animales de dolor facial (12). La reciente descripción de los receptores opioides N/OFQ abre posibilidades de descubrimiento de nuevos analgésicos de este tipo.

Se ha identificado recientemente a los receptores para ATP del subtipo P2X3 de terminaciones nerviosas aferentes nociceptivas como una nueva diana terapéutica en analgesia (13). Dado que estos receptores P2X3 se encuentran en pulpa dental humana, en el plexo subodontoblástico de Raschkow, y en el área odontoblástica (14), es posible que esta nueva categoría farmacológica sea relevante en el tratamiento del dolor dental.

Referencias Bibliográficas

- Peñarrocha M, editor. Dolor orofacial. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson SA, 1997.
- Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 4ª ed.. Glenview: American Pain Society, 1999.
- Likar R, Koppert W, Blatnig H, Chiari F, Sittl R, Stein C, et al. Efficacy of peripheral morphine analgesia in inflamed, non-inflamed and perineural tissue of dental surgery patients. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 330-7.
- Desjardins PJ, Norris LH, Cooper SA, Reynolds DC. Analgesic efficacy of intranasal butorphanol (Stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58 (10, Suppl 2): 19-26.
- Samad TA, Moore KA, Saperstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S et al. Interleukin-1b-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 2001; 410: 471-5.
- Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. Clin Pharmacol Ther 1999; 65: 336-47.
- Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. Clin Ther 1999; 21: 1653-63.
- Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. Clin Ther 1999; 21: 943-53.
- Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D. The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. J Am Dental Assoc 2000; 131: 1729-37.
- Hawkey CJ, Jackson L, Harper SE, Simon TJ, Mortensen E, Lines CR. Review article: the gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1-9.
- Rodd HD, Boissonade FM. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. Eur J Oral Sci 2000; 108: 467-74.
- Gilbert SD, Clark TM, Flores CM. Antihyperalgesic activity of epibatidine in the formalin model of facial pain. Pain 2001; 89: 159-65.
- Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 182-8.
- Alavi AM, Ubyak GR, Burnstock G. Immunohistochemical evidence for ATP receptors in human dental pulp. J Dent Res 2001; 80: 476-83.

S3.4 Manejo terapéutico del síndrome de boca ardiente

S3.4 Treatment of burning mouth syndrome

Prof. Lamey PJ

Universidad de Belfast. Irlanda del Norte

El síndrome de boca ardiente (SBA) es un síndrome común que afecta principalmente a mujeres de mediana a avanzada edad (1). También afecta a varones pertenecientes a un grupo de edad similar y el ratio mujer-varón varía dependiendo de la localización afectada. Generalmente en el SBA la proporción mujer: varón es de 7:1, pero cuando está afectadas determinadas zonas como por ejemplo los labios es de 12:1 (2). Dentro de la boca la lengua es el lugar donde más comúnmente aparece y el quemazón es normalmente simétrico y bilateral. Los pacientes pueden presentar también quemazón en otras partes del cuerpo como por ejemplo la vulva (3). Por definición en el SBA los lugares afectados aparecen clínicamente normales. Existen tres patrones reconocidos de quemazón y estos tipos

varían en el pronóstico resultante y también, en cierta medida, en su etiología (4).

En 1996 revisé los factores etiológicos implicados en el SBA (5). Estos son múltiples y variados e incluyen deficiencias hemáticas, deficiencias en las vitaminas del grupo B, diabetes mellitus del adulto no diagnosticada, actividad parafuncional, factores psicológicos, mal diseño protésico, alergias, ciertos medicamentos, cancerofobia, reducción funcional de las glándulas salivales e infección oral subclínica por *Candida*. Hasta la fecha solo un estudio ha controlado todos estos factores tratando de aclarar la importancia relativa de cada uno de ellos (6). Esto es importante ya que la mayoría de la bibliografía sobre el SBA tiende a concentrarse en un aspecto de la condición e ignora los otros factores,

12. Gobel S, Binck JM. Degenerative changes in primary axons and in neurons in nucleus caudalis following tooth pulp extirpation in the cat. *Brain Res* 1977; 132: 347-54.

13. Bouquot RJ, LaMarche MG. Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics. Radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 148-52.

14. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, y cols. Thrombophilia, hypofibrinolysis and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg* 1996; 81: 557.

15. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Tracy T, et al. Preliminary pilot study of the treatment of thrombophilia and hypofibrinolysis and the amelioration of the pain of osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg* 1998; 85: 64.

16. Bouquot JE, McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1003-20.

17. Zuniga JR. Challenging the neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis concept. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1021-8.

S3.3 Presente y futuro de la terapia analgésica en el dolor orofacial

S3.3 Present and future of analgesic therapy in orofacial pain

Prof. Morcillo E

Universidad de Valencia. Valencia. España.

El dolor es un problema frecuente en el ámbito del ejercicio profesional de la odontología. Resulta importante, pero excede los límites de esta presentación, diferenciar entre los distintos tipos de dolor orofacial, a los que corresponderán asimismo distintos enfoques terapéuticos (1). No se debe perder nunca la perspectiva de la importancia del tratamiento etiológico, y por tanto, la analgesia farmacológica representa un abordaje sintomático al que puede recurrirse cuando sea necesario. También debe recordarse la existencia de analgesias no farmacológicas.

Al igual que no se pretende explicitar los tratamientos farmacológicos específicos de los distintos procesos productores de dolor orofacial, tampoco puede realizarse un estudio detallado de los distintos tipos de analgésicos, ni de los factores y criterios que deben seguirse en la selección clínica de los analgésicos. Todos estos aspectos se encuentran accesibles en diversas publicaciones (1, 2). Se pretende realizar aquí una sucinta mención de la situación presente del uso de analgésicos (no se incluyen los anestésicos locales, ni tampoco los fármacos coadyuvantes –como los antidepresivos, o los relajantes musculares–, o específicamente activos, v.g. carbamacepina), y de algunas perspectivas de futuro en analgesia farmacológica.

Analgésicos opioides y no opioides

El analgésico más habitual en el paciente ambulatorio odontológico es del tipo no-opioide, en concreto los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo espectro limitado de actividad analgésica incluye claramente el dolor dental y orofacial, que tiene una base inflamatoria bien definida en la mayoría de las ocasiones. Si consultamos un listado de los fármacos más vendidos en el mercado español en millones de unidades, veremos el claro predominio de AINEs como paracetamol, ácido acetilsalicílico, y metamizol. Este grupo farmacológico está compuesto de una amplia variedad de productos. Aconsejamos al profesional la utilización y consulta del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas actualizado anualmente por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Seguindo las recomendaciones genéricas de la OMS, en el tratamiento del dolor agudo odontológico de intensidad leve a moderada serían utilizables AINEs disponibles como especialidades farmacéuticas publicitarias (ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno), o bien accesibles mediante prescripción (metamizol, naproxeno, ácido mefenámico, ketorolaco, ketoprofeno, y diclofenaco, entre otros). Es difícil establecer una preferencia de alguno de estos fármacos sobre otros ya que todos han demostrado una actividad analgésica similar a las dosis habituales, aunque con algunas diferencias. Las características del paciente pueden priorizar a determinados AINEs, v.g.

paracetamol en pacientes con úlcus gastroduodenal. Es conveniente adquirir experiencia clínica con alguno(s) de estos fármacos y comprobar siempre que el dolor a tratar está comprendido explícita o implícitamente en las indicaciones legalmente establecidas o condiciones de uso autorizadas. Las combinaciones de AINEs (v.g. ácido acetilsalicílico mas paracetamol) no aumentan el 'techo' analgésico de esta clase farmacológica.

En el dolor moderado a intenso resulta necesario superar el 'techo' analgésico de los AINEs mediante la adición de un analgésico opiáceo (es clásica la combinación ácido acetilsalicílico o paracetamol con codeína, pero existen otras también válidas). En el dolor intenso, la analgesia efectiva sólo puede lograrse mediante la utilización sistémica de opiáceos como morfina, metadona, petidina o buprenorfina, aunque esta es afortunadamente una situación infrecuente en la práctica odontológica. Se encuentra poco desarrollado la utilización local de morfínicos (3) o el uso de opiáceos por vías como la intranasal (4) en el tratamiento del dolor dental postoperatorio.

Inhibidores selectivos COX-2

El mecanismo de acción de los AINEs es atribuido a la inhibición enzimática de la ciclooxigenasa (COX) bloqueándose así la síntesis tisular de prostanoïdes. En la actualidad se ha establecido la existencia de dos isoformas de COX denominadas COX-1 y COX-2, con propiedades catalíticas similares pero estructuralmente distintas ya que la homología en aminoácidos sólo es aproximadamente del 60%. La COX-1 es considerada la enzima constitutiva, de expresión ubicua e implicada en la regulación autopericrina fisiológica. Por el contrario, COX-2 es una enzima cuya expresión está restringida en condiciones basales a ciertos tejidos (v.g., cerebro), pero que resulta inducible en situaciones de estrés como la inflamación tisular. De esta situación cabría deducir que la inhibición COX-2 es la relevante terapéuticamente, mientras la COX-1 estaría vinculada a los conocidos efectos adversos de los AINEs actualmente utilizados en clínica, la mayoría de los cuales son inhibidores mixtos COX-1/COX-2. Este objetivo ha sido el motor de la búsqueda de inhibidores selectivos COX-2 como mejores analgésicos y antiinflamatorios.

Además un estudio experimental reciente (5) ha demostrado que la COX-2 está implicada en la respuesta al dolor en SNC conocida como 'sensibilización central' tras una inflamación por lesión tisular en tejido periférico. Esta respuesta se debe a la inducción de COX-2 y subsecuente aumento de PGE₂ via IL-1β. La inhibición de COX-2 en SNC coopera en el efecto analgésico, o quizá mejor anti-hiperálgico, de estos fármacos.

tos, y necrosis grasa; las colonias bacterianas se presentaron solamente en el 7% de las muestras y hubo evidencia de nervios periféricos en el 15% de los casos.

Tras desarrollar procedimientos diagnósticos para definir las posibles zonas orales afectadas y métodos de tratamiento para inducir el crecimiento óseo en el interior de las lesiones cavitarias, varios autores describieron una parcial o total desaparición de la sintomatología dolorosa que llegaba al 75-85% de los casos de neuralgias faciales tratados, ya sean neuralgias faciales esenciales con caracteres típicos o atípicos (5-7). La contribución que deben realizar los odontólogos y estomatólogos en las neuralgias “esenciales” del trigémino será descartar las enfermedades orales crónicas que puedan producir una irritación mantenida de las terminaciones nerviosas del trigémino y contribuir a la producción de la neuralgia trigeminal idiopática clásica y de las neuralgias faciales atípicas.

Bouquot y cols. (7), en 1995, refirieron que la histopatología de osteopatía alveolar cavitaria es idéntica a la de los tejidos obtenidos de la osteonecrosis avascular de la cabeza del fémur, supone una pérdida masiva de osteocitos sin pus y se asocia con desórdenes vasculares producidos por varios factores de riesgo que producen trombosis. Estudiaron la evolución a largo plazo de 190 pacientes con neuralgias trigeminales o algias faciales atípicas, que fueron sometidos a curetajes de las osteopatías alveolares, y encontraron mejorías mantenidas en 2/3 del total. Nosotros (8), de 96 casos de NT, intervenimos con cirugía oral 45 casos en los que se sospechó la existencia de alteraciones óseas de los maxilares. A los 12 meses, el 70% de los pacientes intervenidos estaba sin dolor, frente al 30% de los no intervenidos; sin embargo, a los tres años se igualó la evolución de ambos grupos.

Donlon (9), en la discusión de un artículo de Bouquot y cols. (7), plantea que durante estos últimos 20 años, además de resultados anecdóticos no hay otros datos que soporten la teoría de la osteopatía alveolar cavitaria, más que los referidos en los artículos que originaron esta hipótesis. Eran los mismos pacientes descritos por Ratner y cols. (1) y algunos habían sido tratados hacía 22 años, y no fueron protocolizados del mismo modo que los controlados más recientemente. Para Sciubba (10) son necesarias nuevas aportaciones rigurosas en el tema, para ayudar a solucionar controversias. Recientemente, en el año 1999, Fredeman y cols. (11) opinan que: “hasta la fecha la osteonecrosis de los maxilares no se ha confirmado como una entidad propia, desde el punto de vista clínico, radiográfico o histológico”.

Podrían argumentarse tres principales explicaciones para la patogénesis de las neuralgias trigeminales: la teoría infecciosa de la osteopatía alveolar cavitaria, el daño nervioso traumático y la teoría isquémica. La teoría infecciosa no ha sido claramente demostrada, y la presencia de cavidades osteopáticas en la neuralgia trigeminal es un fenómeno añadido que ha atraído una considerable atención, un hecho que ha podido contribuir a enmascarar la real naturaleza del problema. El daño periférico de los nervios puede alterar la neurofisiología de los mismos, tal vez a través de la producción de algún tipo de desmielinización (como se ha sugerido por la frecuencia de presentación de neuralgias trigeminales en la esclerosis múltiple), o cambios en los núcleos trigeminales del troncoencéfalo (como sugirieron Gobel y Bink en un modelo experimental en gatos -12-). Otra teoría considera que la explicación para el dolor en la osteopatía alveolar cavitaria pudiera ser ocasionado por los cambios en la dinámica del fluido intraóseo debido a la isquemia y a los mediadores de la inflamación, más que a daños de los nervios. Esos nervios y sus vasos internos estarían afectados por los aumentos de presión y las trombosis isquémicas constituyendo una forma de neuropatía necrotizante angiopática similar a la descrita en el pie urente producido en diabéticos, como consecuencia de la enfermedad vascular periférica (6). En un estudio de Bouquot y cols. (13), de 1999, en 38 pacientes con osteonecrosis isquémica y dolor

facial, los principales hallazgos histológicos fueron necrosis grasa, ausencia de osteocitos en las lagunas óseas y fibrosis medular.

De acuerdo con los recientes estudios de coagulación que describen las alteraciones isquémicas en la médula ósea alveolar como causante de la cavitación; tras una exodoncia, se ha propuesto que la osteonecrosis ósea maxilar podría ser el resultado de una trombosis con o sin hipofibrinólisis, que produciría la obstrucción de los espacios vasculares, comprometiendo el flujo sanguíneo de la región. En esta situación, se vería disminuida la presión intramedular, produciendo hipoxia y muerte celular. Las toxinas, las inmunoglobulinas y los mediadores inflamatorios liberados en las regiones necróticas o isquémicas, estimularían las terminaciones nerviosas que atraviesan estas zonas, produciendo el dolor neurógeno (14). Estas alteraciones se ha sugerido sean consecuencia de la transversión de una mutación genética, que predispone a los pacientes a la trombofilia y la hipofibrinólisis, por lo que el tratamiento de la osteopatía alveolar cavitaria debería incluir warfarina y estanozol. En 1998, Glueck y cols. (15) examinaron los efectos de la warfarina en 10 pacientes con osteopatía alveolar cavitaria y trombofilia y del estanozol en 20 pacientes con osteopatía e hipofibrinólisis, en ninguno de ellos la ausencia de dolor fue total; sin embargo, en el 60% de los pacientes el dolor disminuyó un 40%, y en el 40% restantes, el dolor no mejoró o incluso aumentó. Los pacientes de ambos grupos tuvieron que parar el tratamiento por los efectos secundarios de la medicación (sangrado nasal, pérdida de peso,...). El inconveniente de este estudio fue la falta de randomización y de grupo control-placebo.

En recientes revisiones, según Bouquot y McMahon (16) la osteopatía alveolar cavitaria en el futuro será como cualquier otra enfermedad oral, y que debemos prestar atención a los peligrosos potenciales efectos protomébicos en nuestro pacientes, aprender más sobre técnicas de imagen, e interesarse por los efectos sistémicos y locales de las infecciones alveolares locales y los procesos necróticos. Zuniga (17) tras revisar los trabajos de la literatura sobre la osteopatía alveolar cavitaria, reconoce que no hay unos criterios uniformes de diagnóstico y tratamiento, y opina que se deben establecer unos conceptos actuales y originales.

Referencias Bibliográficas

1. Ratner EJ, Langer B, Evins ML. Osteopatía alveolar cavitaria. Arch Odonto-Estomatol 1987; 3: 103-13.
2. Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, Shlar G, Socransky SS. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. Oral Surg 1979; 48: 3-20.
3. Roberts AM, Person P. Etiology and treatment of idiopathic trigeminal and atypical facial neuralgias. Oral Surg 1979; 48: 298-307.
4. Shaber EP, Krol AJ. Trigeminal neuralgia. A new treatment concept. Oral Surg 1980; 49: 286-93.
5. Roberts AM, Person P. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. Oral Surg 1984; 58: 121-9.
6. Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO). Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. Oral Surg 1992; 73: 37-19.
7. Bouquot JE, Christian J. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 387-97.
8. Peñarrocha M, Peñarrocha MA, Bagán JV. Cirugía oral y osteomielitis maxilares crónicas en pacientes con neuralgias trigeminales “idiopáticas”. Seguimiento clínico de 1 año. Av Odontoestomatol 1994; 10: 587-97.
9. Donlon WC. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia (Discussions). J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 397-8.
10. Sciubba JJ. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia (Discussions). J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 398-9.
11. Freedman PD, Reich RF, Steinlauf AF. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis. Oral Surg 1999; 86: 3-4.

Cuando la NNM constituya la primera manifestación clínica de enfermedad, debe considerarse como señal de posible malignidad y el diagnóstico será de exclusión, tendente ante todo a descartar la presencia de una neoplasia oculta.

La realización de radiografías de mandíbula, rastreo isotópico, TC y RM permitirán la mayor parte de las veces localizar y confirmar la extensión del proceso.

Referencias Bibliográficas

1. Alfaro A. Disestesia mentoniana. Med Clín (Barc) 1984; 83: 674-676.
2. Calverley JR, Mohnac A. Syndrome of the numb chin. Arch Intern Med 1963; 112: 819-21.
3. Rozman C, Erill S. Disestesia mentoniana, valioso dato diagnóstico de neoplasias óseas difusas. Med Clín (Barc) 1965; 44: 248-52.
4. Furukawa T. Charles Bell's description of numb chin syndrome. Neurology 1988; 38: 331.
5. Peñarrocha Diago M, Bagan Sebastian JV, Alfaro Giner A, Martínez Sanjuan V, Montalar Salcedo J. Malignant mental nerve neuropathy. Case report and meta-analysis. Rev Neurol (Barc) 1992; 20: 31-5.
6. Nobler MP. Mental nerve palsy in malignant lymphoma. Cancer 1969; 24: 122-7.
7. Rubinstein MK. Cranial mononeuropathy as the first sign of intracranial metastases. Ann Intern Med 1969; 70: 49-54.
8. Horton J, Means ED, Cunningham TJ, Olson KB. The numb chin in breast cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36: 211-6.
9. Massey EW, Moore J, Schold SC. Mental neuropathy from systemic cancer. Neurology 1981; 31: 1277-81.
10. Gastaud JL, Michel B. La neuropathie mentonnière. Press Med 1984; 13: 1071-4.
11. Barret AP. Selective anesthetics of the inferior alveolar nerve in leukemia and lymphoma. J Oral Maxillofac Surg 1985; 43: 992-4.
12. Pascual JM, Villoslada C, Michavila J, Belda A, Redón J. Neuropatía mentoniana aislada y cáncer sistémico. Rev Clin Esp 1986; 179: 184-6.

13. Vadel C, Tusquets I, Roquer J, et al. Neuropatía mentoniana asociada a neoplasia. Presentación de cinco casos y revisión de la literatura. Arch Neurobiol 1989; 52: 17-22.
14. Peñarrocha Diago M, Bagan Sebastian JV, Alfaro Giner A, Escrig Orenga V. Mental nerve neuropathy in systemic cancer. Report of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 48-51.
15. Lossos A, Siegal T. Numb chin syndrome in cancer patients: etiology, response to treatment, and prognostic significance. Neurology 1992; 42: 1181-4.
16. Benito-León J, Simón R, Miera C. Numb chin syndrome as the initial manifestation of HIV infection. Neurology 1998; 50: 511-2.
17. Laurencet FM, Anchisi S, Tullen E, Dietrich PY. Mental neuropathy: report of five cases and review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34: 71-9.
18. Horowitz SH. Isolated facial numbness. Clinical significance and relation to trigeminal neuropathy. Ann Intern Med 1974; 80: 49-53.
19. Thrush DC, Small M. How benign a symptom is facial numbness? Lancet 1970; 2: 851-4.
20. Seward MHE. Anesthesia of the lower lip: a problem in differential diagnosis. Br Dent J 1962; 113: 423-6.
21. Selby G. Diseases of the fifth cranial nerve. En : Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, ed. Peripheral neuropathy. Filadelfia, WB Saunders 1984; 1224-5.
22. Blau JN, Harris M, Kennett S. Trigeminal sensory neuropathy. N Eng J Med 1969; 281: 873-6.
23. Peñarrocha M, Alfaro A, Bagan JV, Lopez-Trigo J. Idiopathic trigeminal sensory neuropathy. J Oral Maxillofac Surg 1992; 50: 472-6.
24. Peñarrocha M, Alfaro A, Bagan JV. Recurrent idiopathic trigeminal sensory neuropathy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 75: 712-5.
25. Alfaro-Giner A, Peñarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV. Orofacial manifestations of mixed connective tissue disease with an uncommon serological evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 441-4.
26. Fisher CM. Trigeminal sensory neuropathy. Arch Neurol 1983; 40: 591-2.
27. Yura Y, Kusaka J, Yamakawa R, Bando T, Yoshida H, Sato M. Mental nerve neuropathy as a result of primary herpes simplex virus infection in the oral cavity. A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 306-9.

S3.2 Neuralgia del trigémino y osteopatía alveolar cavitaria

S3.2 Trigeminal neuralgia and cavitation osteopathy

Prof. Peñarrocha M

Universidad de Valencia. Valencia. España

Se ha sugerido que la irritación de las terminaciones nerviosas del trigémino, por enfermedades crónicas orales podría inducir la aparición de neuralgias trigeminales, tanto de características típicas como atípicas (1-3). Entre los elementos que hablan a favor de una etiología periférica se ha propuesto la existencia de la llamada "osteopatía alveolar cavitaria", una enfermedad oral descrita hace años, como de origen infeccioso, caracterizada por la presencia de lesiones cavitarias, osteopáticas, alveolares, de tamaño significativo, no detectables radiológicamente y por lo general secundarias a la persistencia tras exodoncias de procesos infecciosos crónicos en el hueso alveolar de los maxilares (1,2). Esta osteopatía alveolar cavitaria, ha sido implicada, como causa frecuente, en la génesis de la neuralgia idiopática del trigémino y del dolor facial atípico. La etiopatogenia inicialmente propuesta es que se perpetuarían infecciones crónicas secundarias a las exodoncias y, como consecuencia de la formación de neurotoxinas, se produciría la irritación crónica de las terminaciones nerviosas del trigémino, dando lugar a la aparición del dolor neurógeno (3). En la exploración clínica se describen extensas zonas edéntulas en el área del dolor; asimismo, los pacientes suelen tener dolor a la palpación sobre las zonas óseas anormales y pueden existir alteraciones de partes blandas orales (4). El bloqueo anestésico

de la rama del territorio afecto suele eliminar el dolor, mientras dura el efecto de la solución anestésica (5). Para descartar alteraciones maxilares se realizará un estudio radiográfico simple mandibular, mediante radiografía periapical, panorámica extraoral y laterales mandibulares, que nos permitirán descartar alteraciones de los maxilares o sospechar una posible osteopatía alveolar cavitaria, valorando las mínimas alteraciones óseas. La TC de los maxilares puede objetivar, por la gran resolución de imagen, pequeñas zonas osteolíticas en el hueso alveolar, aunque no afecten a la cortical ósea. El tratamiento de esta lesión será la biopsia-extirpación. Las lesiones deben ser cuidadosamente desbridadas y cureteadas para que se produzca un mecanismo de cicatrización en el área (4,5).

En 1992, se establece el concepto de osteopatía alveolar cavitaria, como un síndrome de dolor facial neurálgico causado por la necrosis del hueso alveolar (6). Los hallazgos histopatológicos son descritos como patognomónicos, osteonecrosis con o sin los signos clásicos de osteomielitis. Asocian el proceso con alteraciones isquémicas en la médula ósea que interrumpen el flujo sanguíneo ocasionando la formación de cavidades. Cambian la teoría exclusivamente infecciosa inicial y describen las lesiones como fibrosis medular, número limitados de neutrófilos e histiocitos.

SIMPOSIO 3. S3

CONTROVERSIAS EN DOLOR OROFACIAL

CONTROVERSIES IN OROFACIAL PAIN

S3.1 La disestesia mentoniana como señal en patología oral

S3.1 Mental neuropathy as sign in oral pathology

Prof. Alfaro A

Servicio de Neurología.
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España

La disestesia o anestesia espontánea en el territorio inervado por el nervio mentoniano es un síntoma poco frecuente cuya importancia radica en que puede ser la primera manifestación de una enfermedad maligna (1). Puesto que la neuropatía del nervio mentoniano (NNM) puede reconocer también un origen no neoplásico, el diagnóstico de este síndrome resulta en ocasiones complicado.

El objetivo de esta ponencia es revisar nuestra experiencia y analizar la literatura sobre NNM, con el fin de extraer algunas conclusiones respecto al manejo del paciente con disestesia mentoniana.

LCR, consiguió llegar al diagnóstico en el 89% de los casos. Es probable que el empleo sistemático de la RM hubiese podido demostrar infiltración neoplásica perineural en algunos de los restantes pacientes.

Entre las neoplasias de estirpe linfomatosa que pueden ser causa de NNM está el linfoma de Burkitt, que puede ser la primera manifestación de infección por VIH (16).

Como prueba del interés que sigue suscitando este problema está la reciente serie de 5 casos, todos ellos carcinomas sólidos, publicada recientemente en una revista oncológica (17).

Aspectos históricos

Aunque generalmente se atribuye a Calverley y Mohnac (2) el mérito de haber llamado la atención en 1963 sobre la importancia de la NNM en relación con metástasis de la mandíbula, ya existían antecedentes en la literatura francesa, donde se conoce a esta asociación con el nombre de *signo de Roger* (3). De mayor relevancia histórica es el hecho poco conocido de que Sir Charles Bell, en 1830, describiese dos casos de NNM, uno de ellos de origen traumático por avulsión dentaria y el otro por metástasis mandibular de un carcinoma de mama (4).

Disestesia mentoniana como manifestación del cáncer sistémico

En 1992 Peñarrocha et al. (5) realizaron un meta-análisis de 81 casos de NNM maligna pertenecientes a 11 series de 3 o más casos publicados hasta ese momento (2,3,6-14). Las causas más importantes fueron el cáncer de mama y el linfoma no Hodgkiniano. La localización más frecuente del proceso neoplásico fue en la mandíbula inferior y en mucha menor proporción la base del cráneo, las meninges basales o el SNC. En casi la mitad de los pacientes no pudo descubrirse el lugar exacto de la infiltración neoplásica. El 78% de los pacientes tenían un cáncer conocido con anterioridad al diagnóstico de NNM, que tan solo en el 22% fue la primera manifestación de la enfermedad maligna. La supervivencia media fue de 6 meses desde el momento de aparecer la NNM.

Poco después de publicarse la mencionada revisión, apareció la importante serie de Lossos y Siegal (15), con 42 pacientes consecutivos de cáncer afectos de NNM. La evaluación mediante TC de base de cráneo y mandíbula, combinada con el análisis del

Neuropatías sensitivas no tumorales del nervio trigémino

La hipoestesia facial aislada constituye un difícil problema de diagnóstico diferencial, ya que no siempre es el resultado de un tumor metastático (18-20). Diversos procesos neurológicos como la esclerosis múltiple, los trastornos circulatorios vertebrobasilares, la neurolúes y la neurosarcoidosis pueden originar déficit sensitivo de carácter segmentario en la cara. La NNM ha sido observada también en algunos pacientes con anemia drepanocítica (1, 21).

La neuropatía sensitiva trigeminal benigna o idiopática es un trastorno infrecuente de causa desconocida y curso autolimitado, que muestra una predilección por las ramas inferiores, a veces la tercera aislada (22, 23). En ocasiones aparece de forma recurrente, incluso estacional (24).

Con mayor frecuencia la neuropatía sensitiva trigeminal aparece asociada a diversas enfermedades del tejido conjuntivo, en especial la conectivopatía mixta, en la que puede ser bilateral y constituir la primera manifestación clínica del proceso (25).

Aparte de los mecanismos de autoinmunidad todavía mal conocidos, se ha considerado que tanto en la forma idiopática como sintomática de neuropatía sensitiva del trigémino pueden estar implicados ciertos virus, sobre todo de la familia herpesvirus, tales como el virus del herpes simple (26, 27).

Conclusiones

La NNM puede aparecer en el curso de un proceso sistémico ya conocido, generalmente una neoplasia de estirpe carcinomatosa o hematológica, en cuyo caso debe alertar sobre la posibilidad de un curso rápidamente fatal y la necesidad de instaurar sin dilación el tratamiento quimio y radioterápico apropiado.

Referencias Bibliográficas

- Gao Y. Aberrant p53 protein expression in oral candidal leukoplakia. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih* 1996; 31:182-4.
- Chang KW, Sarraj S, Lin SC, Tsai PI, Solt D. P53 expression, p53 and H-ras mutation and telomerase activation during nitrosamine-mediated hamster pouch carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1441-51.
- Escovich L, Novelli JL. Lesiones cancerizables de la mucosa oral. Factores de riesgo. En *Prevenção. Diagnóstico e Tratamento do Câncer Bucal*. Editores Hospital Do Câncer & Associação Paulista de Cirurgões Dentistas; 1999. p. 23-31.
- Lutz WK, Fekete T. Endogenous and exogenous factors in carcinogenesis: limits to cancer prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68:120-5.
- O'Grady JF, Reade PC. *Candida albicans* as a promoter of oral mucosa neoplasia. *Carcinogenesis* 1992; 13: 783-6.
- Buurman ET, Westwater C, Hube B, Brown AJ, Odds FC, Gow NA. Molecular analysis of CaMnt1p, a mannosyl transferase important for adhesion and virulence of *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7670-5.
- Zhang KH, Wang HJ, Qin JX. Effect of candidal infection on the hyperplastic oral epithelium. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih* 1994; 29: 339-41.
- Wojas J. Candida infections of oral mucosa in patients with oral lichen planus. *Nova Stomatologia* 1999; 4: 23-6.
- Escovich L, Espejo T, López C, Paz M, Novelli JL, Pilafis M, Ramos L. Risk Factors for Oral Lichen Planus. *Oral Oncology* 2001; Vol VII: 300-4.
- Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63:48-54.
- Yamamoto E, Kawashiri S, Tanaka A. Cancer of the upper gum under long-term worn full denture. *Oral Oncology* 2001; 7: 61-64.
- Seoane J, Vazquez J, Cazenave A, De la Cruz Mera A, Argila F, Aguado A. Malignant angular cheilitis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1996; 47: 325-7.
- Keung Leung W, Dassanayake R, Yau J, Jian Jin L, Cheong Yam W et al. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2219-26.
- Beighton D, Ludford R, Clark DT et al. Use of CHROMagar *Candida* medium for isolation of yeast from dental samples. *J Clin Microbiol* 1995; 33:3025-7.
- Pfäler MA, Houston A, Coffmann S. Application of CHROMagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:58-6.
- Steffan P, Vazquez JA, Boikov C, Xu JD, Sobel JD, Akins RA. Identification of *Candida* species by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting of colony lysates. *J Clin Microbiol* 1997; 8: 2031-9.
- Williams DW, Lewis MAO. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 2000; 6: 3-11.

CARTAS AL DIRECTOR

ANEMIA PERNICIOSA Y ENFERMEDAD DE GRAVES

Pernicious anemia and Graves disease

S. Cabeza, P. Martínez, C. Moreno*,
F. De Miguel

Servicio de Medicina Interna.
* Servicio de Endocrinología
Hospital de Basurto. Bilbao.

Sr director:

Se denomina anemia perniciosa a la anemia megaloblástica que aparece en el curso de una gastritis crónica atrófica, enfermedad de origen autoinmune que ocasiona destrucción de las células parietales gástricas, lo que produce una disminución de la síntesis de factor intrínseco y por tanto carencia en la absorción de vitamina B₁₂, siendo la causa mas frecuente de anemia por déficit de B₁₂. La anemia perniciosa se asocia con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes (1). Presentamos un caso de anemia perniciosa asociada a enfermedad de Graves.

Observación clínica: Mujer de 46 años de edad, sin antecedentes de interés, que consultó por cuadro de tres meses de evolución consistente en astenia, anorexia y disnea progresiva, y desde hace ocho días episodios de dolor angoroso en relación con el esfuerzo. En la exploración física sobresalían palidez de piel y mucosas, subictericia escleral, rágades, bocio difuso y en la auscultación cardíaca taquicardia y soplo sistólico. Entre los datos de laboratorio destaca-

ban: Hb 5,6 g/dl; VCM 109 fl; reticulocitos 0,46%. Leucocitos y plaquetas normales. Test de Coombs directo negativo. Bilirrubina total 1,95 mg/dl (no conjugada 1,40). Tasa de protrombina, glucosa, creatinina, GOT, GPT, GGT, F. alcalina y CK normales. LDH 5.165 U/l (VR 240-480). Hierro y ferritina normales. Vitamina B₁₂ 37 pmol/l (VR 150-700). Ácido fólico 21,8 nmol/l (VR 7-39). TSH 0,002 µU/ml (VR 0,4-4). T4 libre 41,5 pmol/l (VR 10,2-28). T3 libre 9,2 pmol/l (VR 3,4-7,2). Anticuerpos anticélulas parietales negativos, antifactor intrínseco 2,78 U/ml (VR <1,10), antiroideos-antiperoxidasa (TPO) 985 U/ml (VR <60), antitiroglobulina 0,3 U/ml (VR <0,3). Sangre en heces negativo. La radiografía de tórax y el ECG fueron normales. Gastroscopia y biopsia de mucosa gástrica: inflamación crónica en cuerpo y antro gástrico, con atrofia ligera y metaplasia intestinal completa. Gammagrafía tiroidea: bocio difuso hiperfuncionante compatible con enfermedad de Graves. Con los diagnósticos de anemia perniciosa y enfermedad de Graves-Basedow, se inició tratamiento con vitamina B₁₂ vía parenteral (1000 gammas/día) y antitiroideos (metimazol 30 mg/día), aumentando la cifra de reticulocitos a 4,4 % a los siete días de iniciado el tratamiento y normalizándose los niveles de hormonas tiroideas al cabo de tres meses. En la actualidad, 18 meses después, la paciente se encuentra totalmente asintomática, con absoluta normalidad de los parámetros de laboratorio y continua en tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular, 1000 gammas/mes, habiéndose suspendido el tratamiento antitiroideo.

La anemia perniciosa es una enfermedad de estirpe autoinmune que presenta agrupación familiar y que se asocia con frecuencia a otros trastornos del mismo origen, como la diabetes mellitus tipo 1 la enfermedad de Addison, el vitíligo, la miastenia gravis, el síndrome de Lambert-Eaton, y especialmente a la enfermedad autoinmune del tiroides (2). Algunos autores han encontrado enfermedad tiroidea sinto-

mática en el 27% de sus pacientes con anemia perniciosa y anticuerpos antitiroideos en el 50% de los mismos (3). Esta asociación parece que se debe al hecho de compartir determinantes idiótipos para clones patogénicos o para sus precursores dirigidos contra antígenos estrechamente relacionados, teniendo en cuenta que la célula tiroidea y la célula parietal gástrica comparten el mismo origen embriológico (4). Por lo tanto, opinamos que ante todo paciente diagnosticado de anemia perniciosa se debe realizar un despistaje de enfermedad tiroidea autoinmune, mediante la determinación de TSH y de anticuerpos antitiroideos, ya que es frecuente que las manifestaciones clínicas de hipofunción o hiperfunción tiroidea se hallen enmascarados por la presencia del síndrome anémico, como ocurrió en el presente caso.

Referencias bibliográficas

- Calvo Romero JM, Magro Ledesma D, Arrebola Garcia JD, Romero Requena J, Ramos Salado JL. Anemia perniciosa y otras anemias megaloblasticas. *An Med Interna* 1999; 16: 626-629.
- Suzuki N, Mitamura R, Ohmi H, Itoh Y, Yano K. Hashimoto thyroiditis, distal renal tubular acidosis, pernicious anemia and encephalopathy: a rare combination of auto-immune disorders in a 12-year-old girl. *Eur J Pediatr* 1994; 153 :78-79.
- Ottesen M, Feldt-Rasmussen U, Andersen J, Hippe E, Schouboe A. Thyroid function and autoimmunity in pernicious anemia before and during cyanocobalamin treatment. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 91-97.
- Knight A, Knight J, Laing P, Adams D. Coexisting thyroid and gastric autoimmune diseases are not due to cross-reactive autoantibodies. *J Clin Lab Immun* 1984; 14: 141-144.

Correspondencia:
Dra. Sandra Cabeza García
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Basurto
Avda. de Montevideo, 18
48013 BILBAO
Tel.: 94 400 60 00 Ext. 5252

Materiales y método: se estudiaron 304 pacientes con lesiones orales, que vivían en zonas rurales de la provincia de Córdoba (Argentina) con similares características climáticas y socioeconómicas, y que fueron divididos en dos grupos iguales: grupo del área arsenical o de estudio (AS) y grupo del área no arsenical o grupo control(NAS). Ambos grupos poseían las mismas características en relación a edad, sexo, raza y consumo de tabaco y alcohol, utilizándose el mismo criterio para examinar a los pacientes. Los casos con diagnóstico clínico dificultoso fueron confirmados por estudio histopatológico.

Resultados: ambos grupos presentaron similares cantidades de lesiones estomatológicas: 255 en AS y 248 en NAS. Sin embargo la prevalencia de leucoplasia, liquen plano y queratosis labiales fue, respectivamente, de 18 %, 10 % y 4 % en AS, vs. 4%, 1,6 % y 1,6 % en NAS. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Conclusiones: el envenenamiento crónico con arsénico por el agua de bebida puede producir un incremento de lesiones cancerizables en la mucosa oral.

Referencias Bibliográficas

1. BERGOGLIO R. Mortalidad por cáncer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Córdoba, República Argentina. Prensa Méd. Argent 1964;51:994-8.

2. BESUSCHIO SC, PEREZ DESANZO AC, CROCI M. Epidemiological associations between arsenic and cancer in Argentina. Biolog Trace Elem Research 1980; 2:41-55.

3. HOTTA N. Clinical aspects of chronic arsenic poisoning due to environmental and occupational pollution in and around a small refining spot. Jap J Constit Med, Kumamoto, Japan, 1989; 53:49-70.

4. HINDMARSH JT, MC CURDY DF. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. Crit Rev Clin Lab Sci 1986; 23:315-47.

5. ALAIN G, TOUSIGNANT J, ROZENFARB E. Chronic arsenic toxicity. Int J Dermat 1993; 32:899-901.

6. MORTON W, STARR G, POHL D, STONER J, WAGNER S, WESWIG P. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. Cancer 1976; 37:2523-32.

7. TSENG WP, CHU HM, HOW SW, FONG JM, LIN CS, YEH S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. J Natl Cancer Inst 1968; 40:453-63.

8. TELLO EE, TORRES V(h). Histopathology of clinically normal skin in chronic endemic regional hydroarsenicism (HACRE). Rev Fac Cs Méd Cba. 1972; 30:419-21.

9. YU HS, CHIOU KS, CHEN GS, YANG RC, CHANG SF. Progressive alterations of cytokeratin expressions in the process of chronic arsenism. J Dermatol 1993; 20:741-5.

10. BIAGINI R, CASTOLDI F, VAZQUEZ CA, FARJAT RE. Hidroarsenicismo crónico y leucoplasia. Arch Arg Dermat 1972; 22:53-7.

C. 103 Miniconferencia

Influencia de *Candida* en la carcinogénesis bucal

Influence of Candida in bucal carcinogenesis

Dra. Livia Escovich

Cátedras de Estomatología I y II. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina

La candidiasis es una patología muy frecuente en la cavidad bucal. Es una enfermedad infecciosa producida por *Candida albicans*, y con menor frecuencia por otras especies del mismo género como *Candida tropicalis*, *guilliermondii*, *glabrata*, *parapsilosis*, *dubliniensis* y *krusei*, que también han sido comunicadas como etiología de esta enfermedad en el hombre.

El hongo se encuentra en más de un tercio de las bocas de apariencia normal y se torna patógeno cuando se producen situaciones que alteran la microbiota bucal. Se ha descrito que entre un 20% y un 37 % de individuos sanos pueden albergar este microorganismo en la región orofaríngea.

Desde hace muchos años se discute si *Candida albicans* podría causar cambios displásicos de la mucosa bucal.

Las cepas aisladas de lesiones bucales precancerosas tienen un alto potencial de nitrosación. En experimentación animal se ha visto que las nitrosaminas producidas por *Candida* son capaces de inducir carcinomas bucales.

Se ha comprobado la acción de *Candida albicans* como promotor de la carcinogénesis bucal en modelos experimentales en animales y se ha informado también la expresión aberrante de la p53 en leucoplasias candidiásicas de la mucosa bucal.

La carcinogenicidad de una sustancia en los seres humanos solo puede sustentarse por datos epidemiológicos. Dadas las limitaciones éticas para llevar a cabo un ensayo clínico experimental, se eligió un modelo caso-control para probar la influencia de la candidiasis como factor de riesgo en la carcinogénesis bucal.

El estudio analítico se llevó a cabo con dos controles por caso.

Las muestras fueron obtenidas por hisopados de la cavidad bucal en 240 individuos = 40 años, 80 pacientes con lesiones de precáncer y/o cáncer diagnosticados clínica e histopatológicamente

(Casos) y 160 pacientes sanos (Control), apareados por sexo y edad.

La infección candidiásica en el grupo "CASO" se constató en 51/80 pacientes (63,75%). En 43/51 (84,31%) de los casos positivos, fue aislada *Candida albicans*, considerada la que tiene mayor agresividad patogénica.

En el grupo CONTROL, se obtuvieron 56/160 (35%) resultados positivos para hongos del género *Candida*, contra 104/160 (65%) resultados negativos, correspondiendo solo el 53.5% a *Candida albicans*. Se demostró que la frecuencia de la infección candidiásica en pacientes con lesiones premalignas y/o con cáncer bucal es significativamente mayor que en individuos sanos ($p<0.0001$). Un paciente con precáncer y/o cáncer tiene 3.266 veces más riesgo de presentar infección candidiásica que un paciente sano.

Se evaluó la asociación entre la candidiasis y el hábito de fumar en casos y controles.

Los niveles de significación estadística hallados aportan evidencia acerca de que el hábito de fumar influye sobre la presencia de *Candida* en los casos ($p=0.001$) no siendo significativa en los controles.

La infección candidiásica participaría como cofactor en las transformaciones neoplásicas de la mucosa bucal. La especie *Candida* estaría involucrada en la carcinogénesis bucal, por su capacidad de catalizar la formación de nitrosaminas, de precursores de la saliva, productos metabólicos que podrían actuar directamente sobre las mucosas o interactuar con otros carcinógenos químicos, principalmente el tabaco, favorecidos por factores traumáticos crónicos, activando oncogenes o desactivando genes supresores de tumores, desempeñando una función en el proceso de múltiples peldaños de la transformación maligna de la célula epitelial de la mucosa oral.

movimientos estereotipados. Estas conductas son consideradas como estrategias para enfrentarse o escapar del estímulo estresante, o bien para reducir la percepción del mismo (Mason, 1968; D'Angio et al., 1988; Tanaka et al., 1998; Berridge et al., 1999). En otras ocasiones, y especialmente en los roedores, la exposición a un estímulo estresante provoca que éste se "enfrasque", de forma compulsiva, en una conducta de roimiento/mordedura de objetos (Henessy y Foy, 1988; Berridge et al., 1999).

En este contexto, y a nivel periférico, diversos trabajos en roedores han visto que si durante el estrés los animales podían morder objetos, presentaban una reducción de los niveles de cortisol plasmático así como un menor número de úlceras gástricas, efectos ambos causados por la exposición a estrés intenso, con respecto a aquellos otros animales estresados que no realizaban dicha conducta masticatoria (Vincent et al., 1984; Henessy y Foy, 1988; Tsuda et al., 1988; Tanaka et al., 1998). A nivel central, y concomitantemente a estos resultados anteriores, en las ratas que mordían objetos durante el estrés se observaba que los cambios provocados sobre la neurotransmisión noradrenérgica en diversas regiones cerebrales de la rata eran también menos relevantes (Tsuda et al., 1988; Tanaka et al., 1998).

Pero de todos los estímulos que se han aplicado a los roedores a fin de imitar las situaciones de estrés que acaecen en el ser humano, el pinzamiento de la cola es el que, de forma más clara y robusta, induce la aparición de un comportamiento oral similar al descrito como bruxismo experimental tras la administración de apomorfina (Gómez et al., 1998). La capacidad del pinzamiento de la cola para inducir conductas orales está relacionada con su capacidad para activar la vía dopaminérgica nigroestriada que inerva el cuerpo estriado (Antelman, et al., 1979; Wheeler et al., 1995), región que, como ya hemos comentado, está fuertemente involucrada en la génesis de los movimientos estereotipados orales en los mamíferos, y se cree que también en el bruxismo (Nishioka y Montgomery, 1988; Gómez et al., 1998). En un reciente estudio, hemos encontrado que las ratas sometidas a pinzamiento de la cola y que eran capaces de desarrollar una intensa actividad parafuncional masticatoria durante el estrés mostraban un retorno más rápido a valores control de los cambios observados en la neurotransmisión dopaminérgica estriatal que los registrados en ratas que no mostraban esta actividad oral durante el pinzamiento (Gómez et al., 1999). Paralelamente a nuestros resultados, ha sido también descrita una reducción de los efectos del estrés sobre dicha neurotransmisión dopaminérgica en los roedores, pero ahora en la corteza prefrontal (Berridge et al., 1999), una región especialmente sensible al estrés, y que se sabe interviene de una forma muy relevante en numerosos procesos afectivos y conductuales en los mamíferos. De ahí que se haya sugerido que la capacidad para expresar o no conductas masticatorias durante una situación de estrés podría tener no sólo relevancia a nivel conductual, sino incluso hasta en la aparición o no de ciertos trastornos psiquiátricos que se sabe están asociados al estrés (Berridge et al., 1999).

Este cúmulo de datos experimentales avala la hipótesis de que la expresión de parafunciones orales, como el bruxismo, durante situaciones de elevada tensión emocional, aunque perjudiciales para el

aparato masticatorio, podrían ser paradójicamente beneficiosas para atenuar las consecuencias negativas del estrés o la ansiedad sobre el organismo.

Referencias Bibliográficas

- Anisman H, Zacharko RM. *Pharmacol Ther* 1990; 46: 119-36.
 Antelman SM, Szechtman H, Chin P, Fisher AE. *Brain Res* 1975; 99: 319-37.
 Bader G, Lavigne GJ. *Sleep Med Rew* 2000; 4: 27-43.
 Berridge CW, Mitton E, Clark W, Roth RH. *Synapse* 1999; 32: 189-97.
 Biondi M, Picardi A. *Psychoter Psychosom* 1993; 59: 84-98.
 Clark GT, Tsukiyama Y, Baba K, Watanabe T. *J Prosthet Dent* 1999; 82: 704-713.
 D'Angio M, Serrano A, Driscoll P, Scatton B. *Brain Res* 1988; 451: 237-47.
 Dao TT, Lund JP, Lavigne GJ. *J Orofacial Pain* 1994; 88: 350-6.
 Gómez FM, Areso MP, Sainz B, Infante C. *Arch Odontostomatol* 1997; 13: 555-68.
 Gómez FM, Areso MP, Giral MT, Sainz B, García Vallejo P. *J Dent Res* 1998; 77: 1454-1464.
 Gómez FM, Giral MT, Sainz B, Arrúe A, Prieto M, García Vallejo P. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 461-7.
 Henessy MB, Foy T. *Behav Neurosci* 1987; 101: 237-245.
 Hicks RA, Conti P. *Percept Mot Skills* 1991; 72: 1182.
 Lavigne GJ, Montplaisir J. *Adv Pain Res Ther* 1995; 23: 387-404.
 Linqvist B. *Odontol Revy* 1972; 23: 231-242.
 Lobbezoo F, Lavigne G. *J Orofacial Pain* 1997; 11: 15-23.
 Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. *J Orofacial Pain* 2000; 14: 310-9.
 Major M, Rompre PH, Guitard F, Tenbokum L, O'Connors K, Nielsen T, Lavigne GJ. *J Dent Res* 1999; 78: 1754-62.
 Martí O, Amario A. *Int J Dvl Neuroscience* 1998; 16: 241-60.
 Mason JW. *Psychosom Med* 1968; 30: 565-75.
 Mehta NR, Forgione AG, Maloney G, Greene R. *Cranio* 2000; 18: 280-5.
 Molina OF, dos Santos J, Nelson SJ, Nowlin T. *Cranio* 1999; 17: 268-279.
 Morse DR. *J Human Stress* 1982; 43-54.
 Nishioka G, Montgomery M. *JADA* 1988; 116: 514-520.
 Olkinuora M. *Proc Finn Dent Soc* 1972; 68: 110-123.
 Pierce CJ, Chrisman K, Bennett ME, Close JM. *J Orofacial Pain* 1995; 9: 51-56.
 Pierce CJ, Gale EN. *J Dent Res* 1988; 67: 597-601.
 Pohto P. *Proc Finn Dent Soc* 1977; 73: 1-13.
 Ramfjord SP, Ash MM. *Occlusion*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983.
 Ramfjord SP. *JADA* 1961; 62: 21-44.
 Reding GR, Zepelin H, Robinson JE, Smith VH, Zimmerman SO. *J Dent Res* 1968; 47: 786-797.
 Rugh JD, Bhargi N, Drago CJ. *J Prosthet Dent* 1984; 51: 548-553.
 Rugh JD, Harlam J. *Adv Neurol* 1988; 49: 329-341.
 Tanaka T, Yoshida M, Yokoo H, Tomita M, Tanaka M. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 27-31.
 Tsuda A, Tanaka M, Ida Y et al. *Brain Res* 1988; 474: 174-180.
 Thaller JL, Rosen G, Saltzman S. *J Periodontol* 1967; 38: 193-197.
 Vanderas AP. *J Oral Rehabil* 1995; 23: 61-65.
 Vincent GP, Paré WP, Prenatt JED, Glavin GB. *Physiol Behav* 1984; 32: 265-8.
 Wheeler D, Boutelle MG, Fillenz M. *Neuroscience* 1995; 65: 767-74.

C. 98 Miniconferencia.

Lesiones cancerizables y arsénico en la República Argentina

Precancerous lesions and arsenic in Argentina

Dr. Victoriano Carrica

Cátedra de Estomatología Clínica "A" - Facultad de Odontología U.N.C. Córdoba. Argentina

Se conoce desde hace tiempo la posible relación entre el cáncer y precáncer oral y la intoxicación por arsénico. Hemos realizado un estudio con el objetivo de comparar la prevalencia de leucoplasia, liquen plano y queratosis labial en pacientes que consumieron agua

con elevado contenido de arsénico (más de 130 p.p.m.) durante más de 10 años. Varios estudios previos sugerían una elevada prevalencia de lesiones precancerosas y de cáncer de piel en individuos residentes en zonas arsenicales.

C. 4 Miniconferencia

¿Puede ser el bruxismo beneficioso para el Sistema Nervioso Central como amortiguador del estrés?

Can bruxism be usseful the Central Nervous System to reduce stress?

Dr. Gómez Sainz FM

Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco EHU. Vizcaya. España

El bruxismo es conocido como el hábito oral de rechinar y/o apretar los dientes sin ninguna finalidad masticatoria, fonatoria o deglutoria. Es muy frecuente entre la población sana (entre el 6-20%) (Lavigne y Montplaisir, 1995), y es un fenómeno oral que se puede observar también durante el sueño, por lo que se diferencia clínicamente entre bruxismo diurno y nocturno (Bader y Lavigne, 2000). En los bruxistas diurnos predomina el apretamiento como hábito parafuncional, así como otros tales como la onicofagia, morderse los labios o los carrillos, mascar chicle o morder objetos. Dichas parafunciones diurnas suelen realizarse de forma inconsciente, como actos estereotipados que se llevan a cabo bien durante tareas que exigen una cierta concentración, en momentos de tensión o incluso durante un esfuerzo físico.

El bruxismo está considerado como una de las condiciones potencialmente más lesivas para el aparato masticatorio (Rugh y Harlam, 1988; Mehta et al., 2000). Así, una parafunción severa y persistente puede originar a nivel dentario desde un desgaste excesivo, fracturas de prótesis u obturaciones dentales y trauma oclusal a nivel periodontal hasta dolor miofascial masticatorio, dificultad para la apertura bucal, hipertrofias de los músculos masticatorios y cefaleas (Glaros y Rao, 1977; Ramfjord y Ash, 1983; Dao et al., 1994). Así mismo, son cada vez más numerosos los estudios que muestran una asociación entre bruxismo, u otros hábitos orales, y la presencia de trastornos en la articulación temporomandibular de distinta severidad, como luxaciones meniscales, retrodiscitis, sinovitis y osteoartritis (Israel et al., 1999; Molina et al., 1999). No obstante, no ha sido demostrada aún una relación causa-efecto entre ser bruxista y sufrir como consecuencia de ello trastornos temporomandibulares (Lobbezoo y Lavigne, 1997).

A pesar de que el bruxismo es un fenómeno bien conocido clínicamente, todavía no se ha esclarecido con exactitud su etiología. Sin embargo, dado que es un hábito muy frecuente entre la población sana, existen dudas de que deba ser considerado como una entidad o movimiento patológico en sí (Lavigne y Montplaisir, 1995). Aunque ambos tipos de bruxismo, nocturno y diurno, generan clínicamente consecuencias parecidas sobre los diversos componentes del aparato masticatorio, actualmente se piensa que su etiopatogenia es diferente. En relación con la etiología del bruxismo nocturno, se cree que es un tipo de parasomnia en la que los episodios bruxistas se producen concomitantemente a un aumento generalizado de la actividad motora corporal asociada a un aumento de la frecuencia cardiorrespiratoria. Por ello, son mayoría los investigadores que postulan que el bruxismo nocturno es trastorno del movimiento asociado a transiciones de estadios de sueño profundo a más ligero, siendo un fenómeno rítmico masticatorio que se presenta durante el sueño dentro de una reacción generalizada de despertar (para revisión, véase Bader y Lavigne, 2000).

Como causas del bruxismo en general, tanto diurno como nocturno, se han barajado diversos factores, unos periféricos y otros de origen central. Dentro de los periféricos, y a nivel odontológico, las alteraciones oclusales (prematuridades o interferencias) han sido clásicamente consideradas como una de las causas desencadenantes del bruxismo (para revisión, véase Clark et al., 1999). Sin embargo, los estudios en humanos no han refrendado esta hipótesis; incluso han encontrado que la introducción de interferencias oclusales artificiales disminuía la frecuencia e intensidad del bruxismo nocturno (Rugh et al., 1984). Por ello, la teoría oclusal del bruxismo se halla actual-

mente seriamente cuestionada. Otro de los factores que se ha involucrado desde hace tiempo en el bruxismo, especialmente en el diurno, son las alteraciones psicoemocionales. Así, es frecuente observar hábitos orales en un individuo sano durante situaciones de alta concentración, alerta, tensión, ansiedad, estrés, angustia, ira o agresividad (Thaller et al., 1967; Lindqvist, 1972; Olkinuora, 1972; Hicks y Conti, 1991; Vanders, 1995), habiéndose sugerido que el desarrollo o aparición de dichos movimientos parafuncionales serviría para “descargar”, o amortiguar la elevada tensión emocional, atenuando los efectos del estrés o la ansiedad sobre el organismo (Morse, 1982). Incluso diversos procedimientos psicoterapéuticos han mostrado cierto grado de eficacia aliviando los síntomas en pacientes bruxistas y reduciendo la actividad maseterina (Biondi y Picardi, 1993). Sin embargo, otros investigadores no han encontrado que los bruxistas estén sometidos a mayores niveles de tensión emocional o de estrés que el resto de la población, ni tampoco que sus perfiles de personalidad o su forma de reacción ante situaciones de alerta sean claramente diferentes (Reding et al., 1968; Pierce et al., 1995; Major et al., 1999).

Otra hipótesis etiológica muy en boga es que el bruxismo es un movimiento anormal consecuencia de alteraciones o desequilibrios a nivel de los neurotransmisores del S.N.C., especialmente en el sistema dopaminérgico a nivel de los ganglios basales (para revisión, véanse Nishioka y Montgomery, 1988 y Gómez et al., 1997). En este sentido, existen diversos trabajos que han comunicado la aparición de intensos cuadros de rechinar masticatorio en consumidores de fármacos que estimulan o modifican la actividad dopaminérgica central (cocaína, L-dopa, anfetamina o haloperidol) (Lavigne y Montplaisir, 1995). Apoyando a nivel experimental la teoría etiológica dopaminérgica, también se ha conseguido provocar la aparición de bruxismo en la rata tras la administración de dosis elevadas de apomorfina, un agonista directo de los receptores dopaminérgicos (Pohto, 1977; Gómez et al., 1998). Dentro del S.N.C., el cuerpo estriado parece ser la región que está más involucrada en la expresión de estas conductas masticatorias estereotipadas.

Por otra parte, es sobradamente conocido, a través de estudios llevados a cabo en animales de experimentación, que la exposición a una situación estresante o angustiosa desencadena en el organismo una serie de cambios fisiológicos a nivel central y periférico, así como de conducta, que se cree son el resultado del esfuerzo de éste para enfrentarse o superar dicha situación. Así, a nivel periférico, los cambios vienen fundamentalmente derivados de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con la subsiguiente liberación de glucocorticoides al torrente circulatorio (Martí y Armario, 1998). A nivel central, se produce una liberación de diversos neurotransmisores en numerosas regiones cerebrales, especialmente de noradrenalina, dopamina y serotonina (Anisman y Zacharko, 1990). La duración y severidad de los cambios va a depender, entre otros factores, del tipo de estrés, de su intensidad y duración, y también de la capacidad del individuo para sobrellevar o superar dicha situación.

A nivel conductual, se ha observado que la exposición a diversos estímulos considerados como estresantes en los mamíferos (inmovilización, frío, sonido/luz intensos, descargas eléctricas en las extremidades o en la cola, pinzamiento de la cola, etc.) induce la aparición de distintos comportamientos como vocalizaciones, defecación, agresividad, reacciones de huida o lucha, así como otros

Enseñanza y Medicina

Teaching and Medicine

Autores: J.V. Lafuente, P. Ruiz de Gauna y D. Solano (editores).

Editorial: Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Servicio Editorial/Argitalpen zerbitzua.

Apartado de Correos 1397. 48080 Bilbao.

Correo electrónico: luxedito@lg.ehu.es.

Capítulos: 21 (en dos partes). Páginas: 293. P.V.P.: 2.000 ptas/u.

Forma de pago: Contra reembolso, Cheque nominativo a Servicio Editorial o tarjeta VISA.

Este libro aborda algunos aspectos relacionados con la docencia universitaria en ciencias de la salud. Su contenido nos acerca a cuestiones relevantes de la enseñanza que van desde el planteamiento del papel que desempeña el docente en el proceso enseñanza-aprendizaje hasta la plasmación de cómo abordar estos procesos en las aulas universitarias. Se empezó a gestar cuando se estaban elaborando los nuevos planes de estudios para diversas licenciaturas, entre ellas la de Medicina: durante el lapso hasta su alumbramiento se han puesto en marcha muchos de esos planes, planteándose en la actualidad la conveniencia de remodelar algunos de ellos.

La tarea del profesor universitario viene definida como una labor mixta, docente e investigadora. En la enseñanza, no se trata de mostrar sólo lo que hemos descubierto, sino hacer sentir en toda su intensidad aquello que hemos experimentado durante el proceso. Pero, a veces, cuando se sobredimensionan éstos, la transmisión se realiza sin sentimiento, de una forma monótona e insulsa, llena de tecnicismo, fórmulas, y datos que igualmente podrían leer en un libro.

La primera parte del libro aborda la innovación y el contexto educativo en diferentes capítulos como son la docencia orientada por la praxis educativa crítica, la innovación de la enseñanza y formación continua del profesorado universitario, las implicaciones de la investigación educativa en la enseñanza/aprendizaje de las ciencias experimentales, las nociones básicas inspiradoras de la docencia en medicina, la enseñanza de la medicina, el análisis de los planes de estudio para la licenciatura de Medicina, la reforma de los planes de estudio en el área de las Ciencias Morfológicas, la ubicación de la fisiología en el currículo de la Facultad de Medicina, la Medicina Interna y su relación con la

enseñanza e investigación de la medicina, y para finalizar, la educación en Bioética de los profesionales sanitarios en España: una propuesta organizativa.

La segunda parte versa sobre la comunicación y recursos educativos, que se desarrolla en diferentes capítulos como son: el valor de la palabra, adecuación de las instalaciones dedicadas a la docencia (ergonomía), estrategias de aprendizaje en grupos: aprender participando, el lenguaje verbal y el lenguaje iconográfico en

las ciencias morfológicas, los facilitadores de la comprensión espacial: el dibujo tridimensional, la comunicación en el aula, los recursos de proyección, la imagen educativa, la utilización del vídeo, el diseño de una unidad didáctica mediante medios audiovisuales, el videodisco láser interactivo con sus posibilidades y limitaciones, las nuevas tecnologías y aprendizaje de la Anatomía Patológica como la propuesta de un modelo de enseñanza-aprendizaje apoyado en el programa InterPat, y para finalizar, un capítulo interesante sobre la enseñanza asistida por ordenador y el diseño de entornos multimedia interactivos.

El lector tiene en sus manos un mosaico de reflexiones fruto de las inquietudes de un amplio colectivo de profesionales que día a día se ocupan en mejorar su quehacer docente.

Esta obra centrada en el conocimiento y enseñanza de la Medicina afecta directamente a anatomistas, patólogos, internistas... pero puede ser de interés para otros colectivos relacionados con las enseñanzas biosanitarias (enfermería, biología, veterinaria...), que pueden ver en ella reflejados sus intereses.

Existe un ejemplar en la Biblioteca de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

Julen Ocharan-Corcuera

Redacción. Gaceta Médica de Bilbao



GACETA MEDICA DE BILBAO

VOLUMEN 98-2001

INDICE DE SECCIONES

EDITORIALES

Requisitos uniformes de los manuscritos enviados a revistas biomédicas 2000

ICMJE (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas)

1

Revisores años 1999-2001

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

8

Cáncer de mama. Final

J. Ocharan-Corcuera

9

Política Salud 21 para Europa: 21 objetivos para el siglo XXI

L. Palomo

29

Prevención del ictus y cirugía carotídea

A. Calderón

89

La Medicina Bucal en el tercer milenio

J.M. Aguirre

91

ORIGINALES

Prevalencia de los Aneurismas de Aorta Abdominal Infrarrenal en pacientes con Arteriopatía Obstructiva Crónica de Extremidades Inferiores

A. Barba, L. Estallo, L. Rodríguez, S. Gimena, G. Moñux

33

Análisis de resultados de la amniocentesis en el primer año de funcionamiento de la unidad de diagnóstico prenatal del Hospital de Cruces

M.J. Barbazán, L. Gutiérrez, A. López, A. Uribarren, L. Laza

59

118

Estudio de los pacientes atendidos en el área ambulatoria de un servicio de urgencias

F. Corral, L. Ribacoba, I. Barreña, J.I. Pijoán, J. Alonso Giménez de Bretón, G. Gutiérrez

62

ARTICULOS ESPECIALES

Manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales del cáncer de mama y su tratamiento

I. Amaya, A. Etxeberria, M. Valdoseda

10

Tratamientos futuros del cáncer de mama

J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López

16

REVISIONES

p53, un gen supresor tumoral

M. López, M. Anzola, N. Cuevas-Salazar, J.M. Aguirre, M. Martínez

21

Artroplastia total de cadera e infección

I. García Sánchez

66

Fentanilo transdérmico vs morfina oral: eficacia analgésica en pacientes oncológicos

A. Lecue, I. Marín, E. Sánchez de Ocaña, E. Vicario

78

Diferentes dosis de AAS en la prevención secundaria del ACV

E. Alonso, S. García, M. Valverde, R. García, J. González

84

NOTA CLINICA

Intoxicación por escombrotóxina. Presentación de siete casos en dos brotes familiares

A. Gutiérrez, V. de Castro, F. Ugalde, A. Chirapozu, E. Lizarralde, M. Martínez

43

RESUMENES DE CONGRESOS

III Congreso de la Sociedad Vasca de Urología

47

SIMPOSIOS

Simposio 1. S1. El liquen plano oral como enfermedad emergente

93

Simposio 2. S2. Las micosis orales en el Tercer Milenio

100

Simposio 3. S3. Controversias en dolor orofacial

107

Comunicaciones. Miniconferencias

113

CARTAS AL DIRECTOR

Anemia perniciosa y enfermedad de Graves

S. Cabeza, P. Martínez, C. Moreno, F. de Miguel

116

CRITICA DE LIBROS

Tratado de farmacoterapia en Urología

J. Ocharan-Corcuera

28

Agentes Diuréticos

J. Ocharan-Corcuera

58

Enseñanza y Medicina

J. Ocharan-Corcuera

117

INDICE DE ANUNCIANTES

Academia de Ciencias Médicas	Academia de Ciencias Médicas	28
Astra-Ifesa	Pulmicort-Terbasmin	20-21
BBK	Ahorro-inversión a su medida	2
Ferrer Internacional	Adofen	Contraportada
Laboratorios Robert - Grupo Ferrer	Vaslip 0,2	3.ª Cubierta
Osakidetza	Urgencias sanitarias de Bizkaia	2.ª Cubierta

.....

Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Nombre y apellidos

Dirección nº piso puerta teléfono

Población Código postal Provincia

Abonaré la cuota anual de 6.000 pesetas por:

☐ Banco

☐ Caja de Ahorros

Sucursal nº (4 dígitos)

Cuenta corriente o de ahorro nº (10 dígitos)

* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 94-423 37 68. Fax 94-423 01 11

Gaceta Médica de Bilbao.

Normas para la presentación de trabajos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.
1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho..

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales: introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas: introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director: no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
 - b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
 - c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
 - d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas.
- En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto.

En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página.

El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
 - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
 - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo.
- Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas, siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.

2.3.—Estructuras de los trabajos

Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:

- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.
- b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utiliza-

das, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados, conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1).

Entre las citas más habituales:

A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista.
Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al.
Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación.
Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo).
Epidemiology for primary health care. Int J Epidemiol 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen.
Carpenter YA. Indications for nutritional support. Gut 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado.
Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. Br Med J. En prensa.

B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor(es) personal(es):
Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es):
Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaría de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida al Redactor Jefe de la Gaceta Médica de Bilbao. Academia de Ciencias Médicas. c/ Lersundi, 9 - 48009 Bilbao. Se agradecerá asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Redactor Jefe en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 10 separatas del mismo libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" Med Clin (Bar) 1997; 109: 756-763.

GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 98

Octubre-Diciembre 2001

Nº 4

Director:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Jefe de Redacción:

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Secretaría de Redacción:

Dra. M.^a Teresa Bahillo del Río

Consejo de Redacción:

Dr. Luis Alciturri Imaz
Dr. Guillermo Barreiro García
Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta
Dr. Santiago Eguiraun Elguezabal
Dr. Luis Estrade Arluzea
Dr. Javier Gainza de los Ríos
Dr. Isidoro García Sánchez
Dr. J.C. Gómez Esteban
Dr. Alfonso Gutiérrez Macías
Prof. Dra. Carmen de la Hoz Torres
Dr. Arsenio Martínez Alvarez
Dr. Iñaki Riaño Urieta
Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Dr. Juan Carlos Sanz Prieto
Dr. Fernando Uresandi Romero
Dr. A. Valdivieso López
Dr. Javier Zumalde Otegui

JUNTA DIRECTIVA (2001-2003):

Presidente:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Vicepresidentes:

Dr. Guillermo López Vivanco
Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales
Dr. Federico Simón Salazar
Dr. Jon Telleria Elorza

Secretario General:

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Secretario de actas:

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Bibliotecaria:

Prof. Dra. Isabel Forcadas Berdusan

Tesorero:

Prof. Dr. Juan José Goiriena de Gandarias

Vocales:

Prof. Dr. José M.^a Aguirre Salcedo
Prof. Dr. Ricardo Franco Vicario
Dr. Adolfo Momoitio Bárcena
Dr. Rafael Olalde Quintana
Dr. Roberto San Sebastián Chueca
Dr. Jesús Miguel Unda Urzaiz

Envío de manuscritos, correspondencia y publicidad:

GACETA MEDICA DE BILBAO

Jefe de Redacción

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Lersundi 9 - 5.^a - 48009 BILBAO.

Teléfono 94 423 37 68

Fax 94 423 01 11

Correo electrónico: gacetamedica@terra.es

Preimpresión: BILTEX

Depósito legal BI 52-1958 – ISSN 0304-4858

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Tarifa de Suscripción:

Académicos: 6.000 ptas.

Bibliotecas catalogadas: Gratuita.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

© Copyright 2001 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.