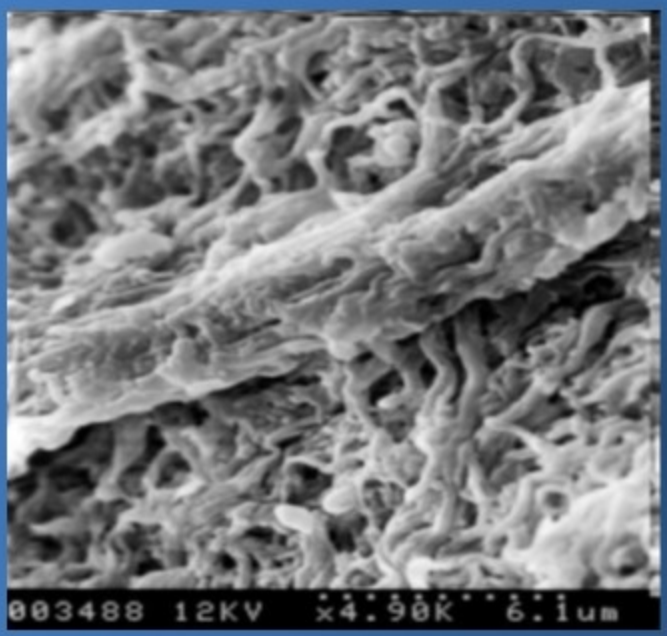
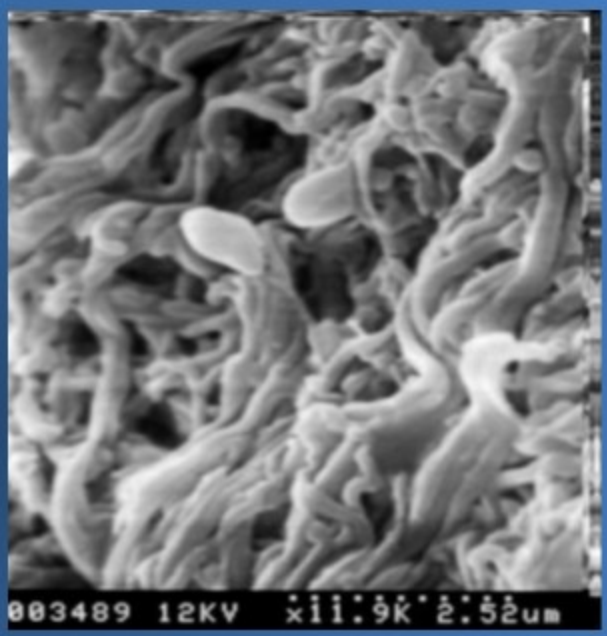
Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

# Acta BIOCLÍNICA

Volumen 7, N°13
Enero/Junio 2017




M. Murillo y Col. *Acta Bioclinica 2017:7(13)*

Universidad de Los Andes
Facultad de Odontología
Centro de Investigaciones Odontológicas
Laboratorio Integrado de Biología Celular y Molecular

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Tabla de Contenidos | Depósito Legal: PPI201102ME3815
Volumen 7 Numero 13 | ISSN: 2244-8136

# TABLA DE CONTENIDOS


| ARTICULO | PAGINA |
|---|---|
| DOLOR FACIAL PERSISTENTE UNA ENTIDAD QUE LIMITA LA VIDA DEL INDIVIDUO<br><br>PERSISTENT FACIAL PAIN AN ENTITY THAT LIMITS THE LIVING OF THE INDIVIDUAL<br>Gladys Velazco. | 1-5 |
| EFECTIVIDAD DEL GEL DE MANZANILLA Y LLANTÉN COMO TERAPIA COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA<br><br>EFFECTIVENESS OF MANZANILLA GEL AND LOOK LIKE COORDINATING THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS<br><br>Susana Arteaga, Lorena Dávila, Rodolfo Gutiérrez, Lisbeth Sosa, Génesis Albarrán, Marylenlid Isla, Néstor Díaz**.** | 6-25 |
| ESTUDIO COMPARATIVOCLÍNICO-RADIOGRÁFICO DE LA EFICIENCIA DEL XEROGEL Y LIPOSOMA A BASE DE QUITOSANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEÍTIS ALVEOLAR EN RATAS WISTAR.<br><br>COMPARATIVE-CLINICAL-RADIOGRAPHIC STUDY OF THE EFFICIENCY OF XEROGEL AND LIPOSOMA BASED ON QUITOSAN FOR THE TREATMENT OF ALVEOLAR OSTEYTIS IN WISTAR RATS.<br><br>José Araujo, Eglee Negrón, Gladys Velazco, Dubraska Suárez, Anajulia González, Rosalba Florido | 26-54 |

ACTA BIOCLINICA

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Tabla de Contenidos

Depósito Legal: PPI201102ME3815

Volumen 7 Numero 13

ISSN: 2244-8136

ULTRAESTRUCTURA DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS CON HIDROXIAPATITA: UN ENSAYO PRECLÍNICO PARA LA PROPUESTA DE SU EMPLEO EN DEFECTOS OSEOS PERIODONTALES

55-77

ULTRA-STRUCTURE OF PLATFORM CONCENTRATES WITH HYDROXYPATITIS: A PRECLINAL TEST FOR THE PROPOSAL OF THEIR EMPLOYMENT IN PERIODONTAL OSELOS DEFECTS

María Murillo, Dubraska Suárez, Agni Mantilla, Gladys Velazco, Anajulia González.

EFICACIA DEL GEL CON EXTRACTO DE LAS HOJAS DE *Solanum lycopersicum* COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA
PARA LA GINGIVITIS INDUCIDA POR PLACA
.

78-97

EFFECTIVENESS OF *Solanum lycopersicum* LEAVES EXTRACT GEL AS COMPLEMENT THERAPY FOR PLAQUE INDUCED GINGIVITIS

Andrea Djabayan , Gabriela López, Susana Arteaga, Grecia Méndez, Juan Yépez[4], Pablo Djabayan.

PROCEDIMIENTO DE CONTROL DEL ABSENTISMO LABORAL Y SU RELACIÓN

98-112

ACTA BIOCLINICA
Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Tabla de Contenidos
Depósito Legal: PPI201102ME3815
Volumen 7 Numero 13
ISSN: 2244-8136

CON LAS TABLAS DE DURACIÓN MEDIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA SEGURIDAD SOCIAL, EN ESPAÑA.

PROCEDURE FOR THE CONTROL OF LABOR ABSENTEEISM AND ITS RELATIONSHIP WITH THE MEDIUM TIME TABLES OF THE NATIONAL INSTITUTE OF SOCIAL SECURITY IN SPAIN
Francisco Suárez-Guzmán, José Gordillo-Jiménez.

USO DE LA VITAMINA C EN MEDICINA ESTÉTICA. REVISION SISTEMATICA. 113-127

USE OF VITAMIN C IN COSMETIC MEDICINE. SYSTEMATIC REVIEW.

Víctor García – Guevara

MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA 128-160

CLINICAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE IN ORAL CAVITY

Karen Maggiorani, Ángel Rincón.

DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA EN EL MANEJO INICIAL DEL ESPACIO PLEURAL EN EL TRAUMA TORACICO. 161-177

ACTA BIOCLINICA

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Tabla de Contenidos

Depósito Legal: PPI201102ME3815

Volumen 7 Numero 13

ISSN: 2244-8136

DETECTION AND CHARACTERIZATION CLINICAL THERAPEUTICS IN INITIAL MANAGEMENT OF PLEURAL SPACE IN CHEST TRAUMA.

Juan Araujo-Cuauro

EFECTIVIDAD DEL PROPÓLEO EN TRATAMIENTOS PULPARES DE PULPOTOMÍA Y PULPECTOMÍA. REVISIÓN SISTEMÁTICA. 178-201

PROPOLEO EFFECTIVENESS IN PULPOTOMY AND PULPECTOMY TREATMENTS. SYSTEMATIC REVIEW.

María E. Bustamante, Belkis Quiñónez.

RETENEDORES UTILIZADOS DURANTE LA FASE DE CONTENCIÓN EN ORTODONCIA. 202-215

RETAINERS USED DURING THE CONTAINMENT PHASE IN ORTHODONTICS.

Gladys Carrero, Lía Belandria.

CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 1 Y 2 203-233

CLINICAL AND GENETICS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASMS 1 AND 2

ACTA BIOCLINICA

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Tabla de Contenidos

Depósito Legal: PPI201102ME3815

Volumen 7 Numero 13

ISSN: 2244-8136

Christopher Febres-Aldana, Anthony Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Miguel Villasmil

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Editorial | Depósito Legal: PPI201102ME3815
G. Velazco | ISSN: 2244-8136

# DOLOR FACIAL PERSISTENTE UNA ENTIDAD QUE LIMITA LA VIDA DEL INDIVIDUO

# PERSISTENT FACIAL PAIN AN ENTITY THAT LIMITS THE LIVING OF THE INDIVIDUAL

**Gladys Velazco**[1]

1. **Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela**

**Email: gvelazco@ula.ve**

El **dolor** es una sensación desagradable percibida por el córtex cerebral, habitualmente como resultado de la recepción de un estímulo nociceptivo. En el caso del Dolor Facial Persistente (DFP) se define como una sensación desagradable en la región anatómica orofacial, o sea, relacionada con la boca, cuello y la cara, que varía desde una molestia leve a una importante, asociada a un proceso destructivo actual o potencial de los tejidos que se expresa a través de una reacción orgánica y/o emocional. Fue conocido como algia facial atípica, es un persistente dolor facial que no tiene las características de las neuralgias craneales y que tampoco puede ser atribuido a otras afecciones. El dolor facial se produce diariamente y persiste durante todo el día. Generalmente se limita a un área concreta en un lado de la cara al principio de la enfermedad, es profundo y mal localizado, no se asocia con pérdida sensorial u otro déficit neurológico. Las investigaciones, que incluyen radiografías de la cara y Mandíbula, tomografía computarizada (TAC) craneal o resonancia magnética (RM), no demuestran anomalías relevantes. El dolor puede iniciarse tras una intervención quirúrgica o un accidente

en la cara, dientes o encías, pero persiste sin una causa local demostrable. Este tipo de dolor supone un importante desafío diagnóstico. A medida que la ciencia avanza en el conocimiento del dolor orofacial y este problema se populariza entre los pacientes, el riesgo de iatrogenia en los consultorios se multiplica, con consecuencias indeseadas para todos los involucrados en estos problemas, que podríamos minimizarlas siguiendo algunos lineamientos básicos. La evaluación diagnóstica del dolor facial requiere de mucha atención a los detalles. Es esencial obtener una completa y detallada descripción del dolor para establecer su localización e irradiación, su carácter, ya sea sordo, eléctrico, pulsátil u otro. Se debe reconocer su distribución circadiana, ya sea diurna, nocturna o bien al azar; y su persistencia en el tiempo, evaluando si se trata de un dolor de carácter episódico o continuo, distinguiendo si su duración es de segundos, minutos, horas o bien días enteros. Se debe reconocer el perfil evolutivo del dolor distinguiendo si ha existido progresión o se ha mantenido estacionario o ha sido regresivo. Es necesario objetivar la intensidad del dolor (utilizando, por ejemplo, una escala analógico-visual); evaluar el impacto que este dolor impone en la vida cotidiana; preguntar por la causa que propone el enfermo para sus síntomas y aquellos factores que lo provocan, gatillan, empeoran, o alivian. Se requiere identificar dirigidamente la existencia de sintomatología acompañante, entre las que destacan la presencia de hipoestesia. La evaluación diagnóstica del dolor facial requiere de mucha atención a los detalles. Es esencial obtener una completa y detallada descripción del dolor para establecer su localización e irradiación, su carácter, ya sea sordo, eléctrico, pulsátil u otro. Se debe reconocer su distribución circadiana, ya sea diurna, nocturna o bien al azar; y su persistencia en el tiempo, evaluando si se trata de un dolor de carácter episódico o continuo, distinguiendo si su duración es de segundos, minutos, horas o bien días enteros. Se debe reconocer el perfil

evolutivo del dolor distinguiendo si ha existido progresión o se ha mantenido estacionario o ha sido regresivo. Es necesario objetivar la intensidad del dolor (utilizando, por ejemplo, una escala analógico-visual); evaluar el impacto que este dolor impone en la vida cotidiana; preguntar por la causa que propone el enfermo para sus síntomas y aquellos factores que lo provocan, gatillan, empeoran, o alivian. Se requiere identificar dirigidamente la existencia de sintomatología acompañante, entre las que destacan la presencia de hipoestesia. Creo que el entendimiento y la identificación del dolor miofascial debería ser un requisito mínimo no sólo para los especialistas que vemos en nuestra práctica diaria pacientes con dolor muscular, sino también hacer parte de la información básica que el médico general y el estudiante de medicina debería tener, puesto que si tenemos en cuenta que el sistema muscular (esquelético) es el órgano más grande del cuerpo humano pues representa aproximadamente el 40% o más del peso corporal de un individuo, resulta entonces inconcebible que no se tenga siquiera nociones de la patología que afecta al mayor sistema de nuestra economía. Por estas razones pienso que en las facultades de Medicina no se le está dando la importancia que requiere a un tema que es muy importante para todos los médicos y que seguimos fallando en su difusión. El dolor, y en especial el dolor musculoesquelético, es considerado una de las causas más frecuentes de consulta. Si analizamos las estadísticas las encuestas a nivel nacional sobre la presencia de dolor en la población, vemos con gran interés el alto porcentaje de pacientes que presentan dolor de alguna naturaleza. Sería conveniente preguntar ¿cuántos de estos dolores (cefaleas, dolores de espalda, dolores articulares, etc.) son de origen miofascial? Para poder responder esa pregunta, en primera instancia es necesario tener el conocimiento sobre lo que es el Síndrome Miofascial y cómo este tipo de dolor puede simular otras condiciones como dolores de tipo radicular, compresión de nervios periféricos, dolores “articulares” u otro

tipo de patologías. Esto permitirá al médico ampliar sus diagnósticos diferenciales y lo obligará a ser más clínico, pues una condición ineludible es que para diagnosticar un Síndrome Miofascial se debe examinar de manera adecuada al paciente, la práctica que lastimosamente se ha venido perdiendo por factores que en parte son impuestos por un sistema de salud que obliga al médico a hacer consulta cada 20 minutos pero que, aun así, no debe ser una excusa para que se deje por lo menos de hacer un buen examen físico. Existe un gran número de teorías acerca de la fisiopatología para la producción de puntos gatillo, ninguna de ellas aun completamente comprobadas. Se habla de mecanismos locales y sistémicos que por vía del SNC pueden llegar a producir esta patología: una lesión muscular (trauma, inflamación, isquemia, sobreuso, etc), produce un daño tisular el cual libera substancias neurovasoactivas y de esta manera se sensibilizan rápidamente los nociceptores locales. Así, la primera secuela de la sensibilización periférica es el espasmo muscular; si la sensibilización es muy marcada, entonces las fibras musculares comienzan a descargar potenciales de acción espontáneamente y por ello el dolor se adiciona a la sensación de espasmo muscular. Bajo circunstancias normales esta lesión se recupera de manera rápida y los nociceptores retornan a su umbral normal de sensibilidad. Sin embargo, por razones aún hoy desconocidas, en algunos pacientes la sensibilización local se expande hacia nociceptores vecinos y de esta manera la lesión se comienza a volver crónica. Estas alteraciones parecen ser secundarias al desarrollo de isquemia local como factor muy importante en su desarrollo. Este cambio patológico en el tejido muscular puede persistir por años como un punto gatillo miofascial. El dolor de un punto gatillo NO es estrictamente local, pues se sabe que tiene una alta tendencia a ser referido a otros tejidos profundos a distancia del punto de lesión. Todas las alteraciones musculares dolorosas están seguidas por cambios en el SNC. Estos cambios pueden alterar los circuitos de

función neuronal por períodos prolongados de tiempo. El principal efecto es un incremento en la excitabilidad de algunas neuronas lo cual produce una expansión de la población neuronal que puede ser excitada por impulsos provenientes del músculo lesionado; esto es lo que se conoce con el nombre de sensibilización central. Esta sensibilización central es inducida por impulsos nociceptivos provenientes del músculo y ocurre rápidamente (en horas). En los pacientes, una secuela de la sensibilización central es el espasmo muscular debido al hecho de que la reverberación espinal de aferentes no nociceptivas adquiere propiedades para acceder a las vías que sí son nociceptivas. Otra secuela es la hiperalgesia, la cual es probablemente causada por un incremento en la respuesta de las células nociceptivas a los impulsos provenientes de los nociceptores. Además, en la sensibilización de la médula espinal, muchas células en reposo adquieren actividad lo cual lleva al dolor espontáneo que ocurre en las células nociceptivas. Ya que los cambios de neuroplasticidad son tan comunes y ocurren en períodos cortos en tiempo (pocas horas), ellos probablemente están presentes en todos los pacientes que tienen dolor muscular de larga duración Son estas aseveraciones las que de manera inmediata le exigen al personal de salud se prepare más abiertamente en el área del dolor facial logrando así emitir diagnósticos de calidad en los pacientes y poder conseguir mejorías en cortos periodos de tiempo.

ACTA BIOCLINICA
Articulo Original
S. Arteaga y col

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

# EFECTIVIDAD DEL GEL DE MANZANILLA Y LLANTÉN COMO TERAPIA COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA

**Susana Arteaga[1], Lorena Dávila[1], Rodolfo Gutiérrez[1], Lisbeth Sosa[1], Génesis Albarrán[2], Marylenlid Isla[3], Néstor Díaz[4].**

1. **Cátedra de Periodoncia. Facultad de Odontología Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.**
2. **Cátedra de Anestesiología y Cirugía Estomatológica "Dr. Juan O. Briceño", Facultad de Odontología Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.**
3. **Cátedra de Galénica. Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.**
4. **Departamento de Investigación. Facultad de Odontología Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.**

**Correspondencia:** Od. Rodolfo Gutiérrez. Edificio Rectorado de la Universidad de Los Andes, calle 24, entre avenidas 2 y 3, Departamento de Medicina Oral. Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela.
**Email:** odgutierrezrodolfo@gmail.com

## RESUMEN

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa de alta prevalencia que afecta los tejidos periodontales, causando inflamación, pérdida de inserción clínica y pérdida ósea, de progresión lenta. La presente investigación de tipo experimental, describió la efectividad del gel de manzanilla y llantén como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

crónica. La muestra estuvo conformada por 40 pacientes con dicha patología, atendidos en la cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes (FOULA), Mérida-Venezuela, distribuidos en dos grupos: experimental y control. Adicional a la terapia periodontal convencional (tartrectomía, raspado y alisado radicular), que se realizó para ambos grupos, al experimental se le aplicó gel de manzanilla (5%) y llantén (2%), y al control gel placebo, ambos geles elaborados por el departamento de Galénica de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes. Se evaluó la profundidad de los sacos periodontales, índice gingival (IG), índice hemorrágico (IH) e índice de O´Leary en ambos grupos, antes, durante y después del tratamiento. El estudio tuvo una duración de 5 semanas, con controles cada ocho días. Los resultados se analizaron estadísticamente aplicando la prueba de *chi* cuadrado, reflejando disminución tanto en los valores de los índices (IG, IH y O´Leary) como en la profundidad de los sacos periodontales en el grupo experimental. Al comparar los resultados de ambos grupos se encontró que el grupo experimental presentó mayor mejoría con relación a las características clínicas que el grupo control, concluyendo que el gel de manzanilla y llantén junto con la terapia convencional proporciona beneficios en la recuperación de la salud del periodonto, permitiendo que los tejidos periodontales cicatricen en un periodo corto de tiempo.

**PALABRAS CLAVE**: periodontitis crónica, manzanilla, llantén, fitoterapia, tratamiento periodontal, terapia mecánica, raspado y alisado radicular, terapia alternativa.

## EFFECTIVENESS OF MANZANILLA GEL AND LOOK LIKE COORDINATING THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

## ABSTRACT

Chronic periodontitis is an infectious disease affecting high prevalence of periodontal tissues, causing inflammation, clinical attachment loss and bone loss, slow progression. This



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

experimental research, described the effectiveness of chamomile and plantain gel as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. The sample consisted of 40 patients with this pathology, served in the clinic of Periodontology, School of Dentistry at the University of Los Andes (FOULA), Mérida-Venezuela, divided into two groups: experimental and control. In addition to conventional periodontal therapy (tartar removal, scaling and root planing), held for both groups, the pilot was applied gel chamomile (5%) and plantain (2%), and the gel placebo control, both gels prepared by the department of Pharmaceutical Technology of the Faculty of Pharmacy and Bioanalysis, University of Los Andes. the depth of the periodontal pocket, gingival index (GI) bleeding index (HI) and index of O'Leary in both groups, before, during and evaluated after treatment. The study lasted for five weeks, with controls every eight days. The results were statistically analyzed using the *chi square* test, reflecting declines in both the index values (IG, IH and O'Leary) and the depth of periodontal pockets in the experimental group. When comparing the results of both groups found that the experimental group showed greater improvement in relation to the clinical characteristics than the control group, concluding that the gel chamomile and plantain with conventional therapy provides benefits in the recovery of periodontal health allowing periodontal tissues heal in a short time.

**KEY WORDS:** chronic periodontitis, chamomile, plantain, herbal medicine, periodontal treatment, root mechanics, scaling and therapy.

## INTRODUCCIÓN

El periodonto conforma una unidad funcional, biológica y evolutiva que experimenta algunas modificaciones con la edad, debido a alteraciones funcionales y morfológicas propias del medio bucal, que hacen al individuo vulnerable a padecer lesiones en el aparato de inserción, dando lugar a la enfermedad periodontal (1-3).

La enfermedad periodontal es el conjunto de trastornos que se asocian a la inflamación y a la pérdida de estructuras



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

de soporte de los dientes. Presenta elevada prevalencia y distribución a nivel mundial por lo que se considera un problema de salud pública, además de ser una de las primeras causas de pérdida de piezas dentarias (3). El factor principal en el inicio de las enfermedades periodontales es la biopelícula dental iniciando cambios clínicos inflamatorios localizados en la encía (gingivitis). Si no es tratada puede extenderse a estructuras más profundas del periodonto formando sacos periodontales que favorecen un medio propicio para la colonización bacteriana. A este punto el daño comienza a ser irreversible con la consecuente reabsorción ósea y pérdida de inserción, características propias de la periodontitis, siendo la más común la periodontitis crónica (3- 8). La periodontitis crónica es tratada por diversos métodos orientados a minimizar la carga bacteriana: mecánicos (tartrectomía, raspado y alisado radicular) y químicos mediante el uso de sustancias bacteriostáticas y bactericidas (6-8). Además de las terapias convencionales, existen otras alternativas complementarias de uso popular que emplean plantas medicinales como es la Fitoterapia, tal es el caso de la manzanilla y el llantén que poseen propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes, antihemorrágicas, antiinfecciosas y sedantes (9-42). Actualmente, no existen estudios ni ensayos clínicos acerca del efecto de la combinación de la manzanilla y el llantén sobre las enfermedades periodontales, específicamente la periodontitis crónica. Por lo tanto, en este estudio se evaluó la efectividad del gel a base de manzanilla 5% y llantén 2% como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica en pacientes que acudieron a la cátedra de Periodoncia de la FOULA.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo experimental de corte transversal, en el cual la población estuvo constituida por pacientes que acudieron a la cátedra de Periodoncia de la FOULA diagnosticados con periodontitis crónica. La muestra estuvo conformada por 40 pacientes, distribuidos equitativamente de manera aleatoria en los grupos experimental y control. Cada uno de estos grupos quedó



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

conformado por 20 pacientes, los cuales debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Aceptar las condiciones de la investigación y autorizar su participación mediante el consentimiento informado.
- Presentar signos y síntomas compatibles con periodontitis crónica generalizada o localizada (sacos ≥ a 4 mm, sangrado, pérdida de inserción, índice de O´Leary ≥ 30, pérdida ósea).

Con relación a los criterios de exclusión, no formaron parte del estudio pacientes que presentaron las siguientes características:

- Compromiso sistémico.
- Tratamiento de ortodoncia.
- Tratamiento periodontal recibido en los últimos 6 meses.
- Dificultades motoras.
- Menores de edad.
- Tabaquismo.

La técnica empleada fue la observación clínica y como instrumento de recolección de datos la ficha clínica utilizada en la cátedra de Periodoncia de la FOULA, permitiendo registrar tanto las características clínicas iniciales, como los cambios clínicos que ocurrieron luego de aplicado el tratamiento. En este sentido, el paciente fue examinado clínicamente en función de la evaluación periodontal, índice gingival (IG), índice hemorrágico (IH) e índice de O´Leary.

La técnica utilizada para la evaluación periodontal fue el sondaje. Para establecer la extensión de la periodontitis crónica se determinó la cantidad de sacos periodontales presentes en los dientes evaluados, considerándose general cuando estaban afectados más del 30% de los dientes presentes y localizada cuando afectaba menos del 30%, de esta manera la profundidad de dichos sacos determinó la extensión y severidad de la periodontitis.

Los tejidos que rodean a los dientes en relación al periodonto de protección, fueron divididos para su evaluación en: papila distovestibular, margen vestibular, papila mesiovestibular y el margen gingival lingual. La suma de las calificaciones para cada diente expresó la puntuación del IG para cada paciente. Con relación al IH, se determinó sondeando cuidadosamente el surco gingival con la



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

sonda periodontal Williams Fox marca *Hu Friday* ®, la aparición de sangrado al cabo de 10 segundos produjo una calificación positiva, que se expresó como un porcentaje del número total de márgenes gingivales analizados. Para medir el porcentaje de placa dental presente fue utilizado el índice de O´Leary, indicando el porcentaje de superficies teñidas con revelador de placa sobre el total de superficies dentarias presentes. Dicho índice se aplicó en el inicio y a lo largo del tratamiento para determinar la capacidad mecánica de control de biopelícula por parte del paciente, antes y después de la enseñanza de la higiene bucal.

El gel de manzanilla y llantén fue elaborado en el departamento de Galénica de la Facultad de Bioanálisis y Farmacia de la Universidad de Los Andes. Se obtuvieron los extractos tanto de manzanilla 5% como de llantén 2% por medio de procesos de percolación o lixiviación a los cuales se les agregó jalea de carbómero que actuó como vehículo excipiente.

Se realizó el examen clínico y evaluación periodontal, además de examen radiográfico periapical tomado con la técnica de paralelismo a cada paciente para complementar el diagnóstico correspondiente, posteriormente, se les explicó la técnica de Bass modificada y la importancia del uso correcto de la misma. Se procedió a realizar la terapia periodontal inicial constituida por tartrectomía manual con tartrectómos para la eliminación de irritantes supragingivales, en la siguiente cita se realizaron los raspado y alisado radicular con curetas de Gracey para la eliminación de depósitos subgingivales. Una vez realizados los raspados se procedió a irrigar los sacos con solución fisiológica para eliminar los residuos de tejidos y cemento necróticos, se secó la zona con gasa estéril.

Posteriormente, se procedió a la aplicación inmediata del gel de manzanilla 5% y llantén 2% utilizando puntas de composite fotopolimerizable fluido SDI® previamente esterilizadas en autoclave; siendo ésta la única aplicación subgingival, la segunda aplicación se realizó a los 8 días a nivel de la encía marginal de los dientes tratados (supragingival), de igual forma se realizó la tercera aplicación a los 8 días siguientes.



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Al grupo control se le realizó la terapia convencional similar al grupo experimental, aplicando gel placebo que consistía en jalea de carbómero con colorante natural.

Las citas controles para evaluar los cambios clínicos se realizaron a los 8 y 15 días posteriores a la primera y segunda aplicación, respetivamente, y a los 22 y 30 días post tratamiento, registrándose los parámetros evaluados en las fichas clínicas correspondientes para cada paciente. Se evaluó la severidad de la enfermedad a través del sondaje para determinar posibles cambios en la profundidad de los sacos posterior al tratamiento, se aplicó el índice de O´Leary, el IG e IH, siendo este último realizado al inicio y al final del estudio.

Luego de obtener las correspondientes estadísticas descriptivas, se aplicó la prueba estadística *chi cuadrado* con la finalidad de verificar posibles asociaciones entre el tratamiento aplicado y los resultados de los índices evaluados.

## RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo conformada por 20 pacientes pertenecientes al género femenino y 20 al masculino, 10 pacientes femeninos y 10 masculinos para cada grupo. Las edades estuvieron comprendidas entre los 20 y 60 años, con una edad promedio de 45,8 y una desviación típica de 11,91 años. Según el municipio de procedencia, 17 pacientes eran del municipio Libertador, 15 del municipio Tovar y 8 del municipio Campo Elías. A continuación, se presentan los resultados obtenidos a través de la evaluación periodontal, seguidamente los datos resultantes de los IG, IH e índice de O´Leary.

**Evaluación periodontal:**

Se evaluó la condición periodontal de los pacientes, al inicio y final del tratamiento, según su extensión y severidad. La patología estudiada quedó distribuida inicialmente de la siguiente manera:

**Grupo experimental**:

- Periodontitis crónica localizada: 6 pacientes.
- Periodontitis crónica generalizada: 14 pacientes.

**Grupo control:**

- Periodontitis crónica localizada: 3



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

pacientes.

- Periodontitis crónica generalizada: 17 pacientes.

Al finalizar el estudio, la distribución de la patología fue la siguiente:

**Grupo experimental:**

- Periodontitis crónica localizada: 14 pacientes.
- Periodontitis crónica generalizada: 6 pacientes.

**Grupo control:**

- Periodontitis crónica localizada: 3 pacientes.
- Periodontitis crónica generalizada: 17 pacientes.

Los pacientes que conformaron el grupo control mantuvieron su condición inicial respecto a la extensión, mientras que en el experimental se observaron mejorías, lo que permitió determinar asociación estadística respecto a la distribución de la patología y la aplicación del gel al finalizar el tratamiento ($p$=0,003).

Adicionalmente, se determinó el número de pacientes que mejoraron su condición, de generalizada a localizada, al término del tratamiento. Dichos resultados se presentan en el gráfico 1.

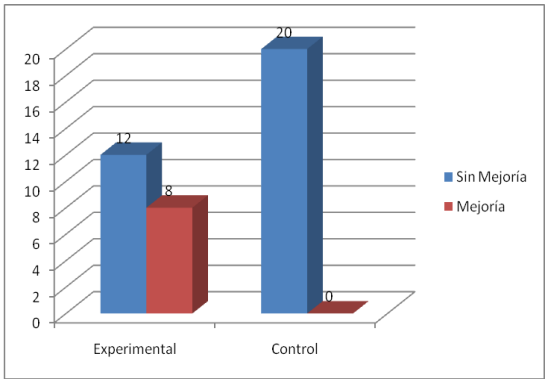



**Gráfico 1. Pacientes que presentaron mejoría en la extensión de la periodontitis crónica al final del tratamiento para los grupos experimental y control.**

De acuerdo a la severidad de la periodontitis crónica, a continuación, se presenta la frecuencia de pacientes al inicio del estudio según su severidad. En ambos grupos la condición que predominó fue la *moderada*.

**Grupo experimental:**

- Leve: 1 paciente.
- Moderada: 13 pacientes.
- Severa: 6 pacientes.

**Grupo control:**

- Leve: 3 pacientes.
- Moderada: 17 pacientes.
- Severa: 0 pacientes.

Luego de 5 semanas, se evaluó



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

nuevamente el grado de severidad de la periodontitis crónica de los pacientes en estudio. Las frecuencias de sus categorías para cada uno de los grupos, al final del estudio, fueron las siguientes:

**Grupo experimental:**

- Leve: 18 pacientes.
- Moderada: 2 pacientes.
- Severa: 0 pacientes.

**Grupo control:**

- Leve: 10 pacientes.
- Moderada: 10 pacientes.
- Severa: 0 pacientes.

El comportamiento del grupo experimental resultó más favorable en comparación con el grupo control. Se determinó asociación estadística entre la severidad de la periodontitis crónica, y la aplicación del gel de manzanilla y llantén ($p$=0,006). De manera complementaria se corroboró la asociación entre la condición de severidad al final del estudio y la aplicación del gel, mediante la determinación de los pacientes que mejoraron su condición inicial. Dichos resultados se presentan en el gráfico 2.

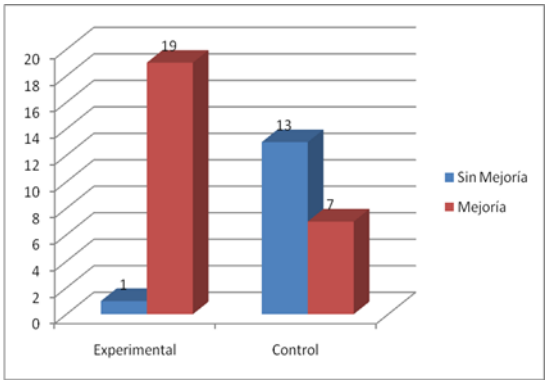



**Gráfico 2. Pacientes según mejoría en la severidad de la periodontitis crónica al final del tratamiento para los grupos experimental y control**

**Índice gingival**

El IG fue aplicado con el fin de valorar la gravedad de la inflamación gingival; su distribución al inicio del tratamiento, tanto para el grupo experimental como para el grupo control, se muestra a continuación:

**Grupo experimental:**

- Ligero: 3 pacientes.
- Moderado: 12 pacientes.
- Grave: 5 pacientes.

**Grupo control:**

- Ligero: 1 pacientes.
- Moderado: 15 pacientes.
- Grave: 4 pacientes.

De igual forma, se presenta el resultado obtenido en la medición del IG realizada en la quinta cita. Se puede observar



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

evolución más favorable en el grupo experimental. La prueba estadística confirmó la asociación entre la condición final del IG y la aplicación del gel de manzanilla y llantén ($p$=0,000).

**Grupo experimental:**

- Ligero: 20 pacientes.
- Moderado: 0 pacientes.
- Grave: 0 pacientes.

**Grupo control:**

- Ligero: 10 pacientes.
- Moderado: 10 pacientes.
- Grave: 0 pacientes.

Adicionalmente, la evolución, según el IG y de acuerdo a la cantidad de pacientes que mejoraron esta condición en cada grupo, fue valorada en las 3 citas intermedias (2da, 3ra y 4ta), con la finalidad de identificar cambios asociados a la aplicación del tratamiento. Se observó asociación estadísticamente significativa en las mejorías de la condición gingival de la 3ra cita respecto a la condición de la 2da ($p$=0,001), tal como se aprecia en el gráfico 3.

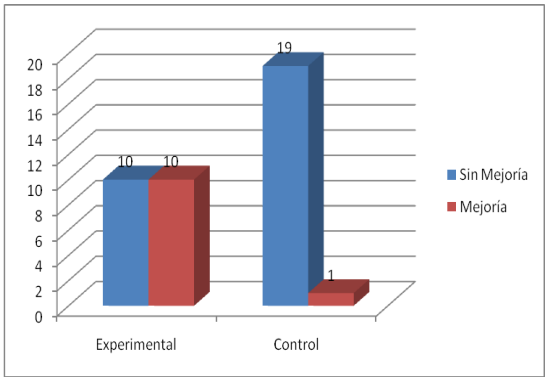



**Gráfico 3. Pacientes según mejoría en el índice gingival, entre la 2da y 3ra cita, para los grupos experimental y control**

**Índice Hemorrágico:**

La distribución inicial del IH en ambos grupos de estudio fue similar, las frecuencias de las categorías al inicio del tratamiento, tanto para el grupo experimental como para el control, se presentan a continuación en las cuales se observa el predominio de la categoría *"durante/luego"* y la distribución similar en ambos grupos.

**Grupo experimental:**

- Durante: 4 pacientes.
- Durante/luego: 15 pacientes.
- Espontanea: 1 paciente.

**Grupo control:**

- Durante: 1 paciente.
- Durante/luego: 18 pacientes.



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

- Espontanea: 1 paciente.

Al cabo de 5 citas, se procedió a tomar la última medición del IH. Resultado que se presenta a continuación, observándose evolución más favorable para el grupo experimental.

**Grupo experimental:**

- Ausencia: 16 pacientes.
- Durante: 4 pacientes.
- Durante/luego: 0 pacientes.

**Grupo control:**

- Ausencia: 0 pacientes.
- Durante: 14 pacientes.
- Durante/luego: 6 pacientes.

El grupo experimental en su totalidad de 20 pacientes presentaron mejoría, a diferencia del grupo control en el cual 14 pacientes mejoraron las características clínicas como inflamación, color, consistencia, textura, posición y contorno de los tejidos blandos, y 6 presentaron cambios en menor proporción.

No obstante, se obtuvo la cantidad de pacientes que mejoraron su condición para cada uno de los grupos, al finalizar el tratamiento. En el gráfico 4 se muestran dichos resultados. Se determinó la asociación entre la mejoría, respecto al índice hemorrágico, y la aplicación del gel ($p$=0,020).

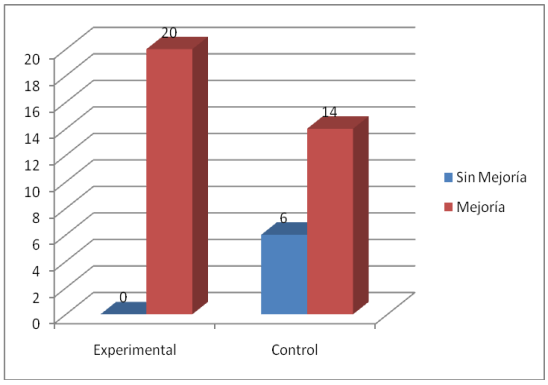



**Gráfico 4. Pacientes según mejoría en el índice hemorrágico al final del tratamiento para los grupos experimental y control**

## Índice de O´Leary

El índice de O´Leary, al inicio del tratamiento fue equitativo para ambos grupos:

**Grupo experimental:**

- Bueno: 5 pacientes.
- Deficiente: 15 pacientes.

**Grupo control:**

- Bueno: 5 pacientes.
- Deficiente: 15 pacientes.

Al finalizar el tratamiento, los 20 pacientes del grupo experimental lograron mejorar el control mecánico de la biopelícula efectivamente, a diferencia del grupo control en el cual solo 13 pacientes



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

mejoraron. La motivación de los pacientes en cuanto al control mecánico de la biopelícula contribuyó directamente en la mejoría de las características clínicas para ambos grupos respectivamente.

## DISCUSIÓN

La evaluación de los cambios clínicos en el transcurso del tratamiento con el gel de manzanilla 5% y llantén 2%, fue el objetivo principal de este estudio. Al comparar las condiciones periodontales iniciales de los pacientes estudiados con las finales, se evidenció que en la terapia complementaria los resultados fueron beneficiosos para los índices estudiados, viéndose favorecido el proceso de cicatrización de los tejidos evaluados, pudiéndose resaltar que en el grupo experimental la mejoría de los tejidos se evidenció en menor tiempo que en el grupo control.

En lo que se refiere al tiempo en que se presentan los cambios clínicos durante el proceso de cicatrización, estos resultados confirman que la fitoterapia junto a la terapia periodontal convencional tiene un efecto beneficioso sobre los tejidos, tal como lo indica Bravo y Guillén 2010, en su estudio realizado con plantas medicinales (*Aloe vera)* en forma de gel, en el cual concluye que la cicatrización se da en un periodo de tiempo más corto.

En cuanto a la distribución de la periodontitis (localizada y generalizada), en el grupo experimental se observaron las diferencias más significativas, en relación con el número de casos que pasaron de ser generalizados a localizados, no obteniéndose el mismo resultado en el grupo control, coincidiendo con el estudio de Bravo y Guillén 2010, en el cual se obtuvo resultados similares en la evaluación de esta variable.

De acuerdo a la intensidad de la periodontitis crónica (leve, moderada y severa) para la totalidad de la muestra estudiada, se aprecia una evolución favorable al final del tratamiento; al momento de distinguirlos por grupos, la extensión que predominó (leve) luego de aplicar la terapia coadyuvante fue favorable en el grupo experimental ya que mejoraron su condición inicial. Estos resultados son similares a los obtenidos en una investigación experimental, en la cual se probó la efectividad del gel de *Aloe vera* con extracto de propóleos para la



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

periodontitis crónica (35), donde se demuestra que la terapia alternativa con productos naturales tiene efectos favorables y su uso como terapia complementaria, proporciona un mejoramiento clínico más rápido que la terapia convencional.

Con relación a la profundidad de los sacos periodontales, este estudio muestra disminución significativa ($p$=0,006) en la profundidad del sondaje en el grupo experimental. En contraste con otros estudios realizados (40), en los cuales indican que el empleo de terapias convencionales con productos naturales o químicos de aplicación directa en los sacos periodontales, no presentan relevancia significativa en la disminución de la profundidad del sondaje en comparación con la terapia convencional debido a que el promedio de reducción de sondaje fue de 2.26 mm en el grupo experimental y 2.21 mm en el grupo control, hecho que no demostró una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al IH los resultados obtenidos demostraron que la mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaron sangrado al inicio del tratamiento en la categoría *"durante y luego del sondaje"*, al finalizar el tratamiento se observaron cambios favorables solo en el grupo experimental, ubicándose en la categoría *"ausencia de hemorragia al sondaje"*. Estos resultados corroboran las propiedades antihemorrágicas descritas en un estudio documental realizado por Abche y Quiñonez 2005 (21), en el cual se indica que el llantén tiene propiedades astringentes, forma coágulos en heridas y mucosas, siendo eficaz ante la inflamación y sangrado. También coincide con la investigación experimental de Pistorius y cols. 2003 (15), quien concluye que el uso de un colutorio a base de plantas medicinales como la manzanilla disminuye el IH (15, 21). Con relación a la valoración del IG, se observó mejoría de las características gingivales, lo que indica que la aplicación directa en los sacos periodontales del gel de manzanilla y llantén proporcionó un efecto antiinflamatorio favorable para el paciente. Este hallazgo concuerda con el estudio de Cao y Sun 1998 (41), donde recomiendan la colocación directa de productos derivados hierbas medicinales sobre los sacos periodontales como



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

alternativa al tratamiento de la enfermedad periodontal, asimismo, corrobora el efecto antiinflamatorio de las terapias alternativas con productos naturales como lo indican los estudios de (15, 35, 42).

A pesar de los beneficios que diversos estudios han demostrado en relación con los efectos de la fitoterapia, existen investigaciones que no coinciden con estos resultados, tal es el caso de un estudio clínico realizado en humanos donde evaluaron el efecto de un gel de extracto de aruera en el tratamiento de gingivitis, concluyendo que el gel de aruera al 10%, asociado al control mecánico de la biopelícula, no demostró efecto adicional en la reducción de placa ni en la mejoría de la enfermedad periodontal (34).

## CONCLUSIONES

La terapia periodontal convencional (tartrectomía, raspado y alisado radicular) es clínicamente efectiva ante cualquier paciente que presente periodontitis crónica. Sin embargo, el uso de terapias complementarias junto con las convencionales, proporcionan una mayor y más rápida recuperación de las condiciones periodontales. El gel de manzanilla 5% y llantén 2% es efectivo como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica, hecho que queda demostrado con los hallazgos clínicos de este estudio.

En todas las sesiones de evaluación de las condiciones periodontales de los pacientes se observó que en el grupo experimental los resultados fueron más favorables que en el grupo control, lo que indica que el gel de manzanilla 5% y llantén 2% ofrece beneficios asociados a la mejoría en la recuperación de la salud periodontal. De igual manera se evidenció disminución de los sacos periodontales comparando el inicio con el final de tratamiento aplicado.

Al contrastar los resultados obtenidos tanto en el grupo experimental como en el control, se concluye que con la aplicación de un gel de bajo costo y de fácil fabricación, se obtuvieron resultados altamente satisfactorios que corroboran la efectividad del mismo en la mejora y mantenimiento de la salud periodontal.

Se debe tener presente que, a pesar de los beneficios que presenta la aplicación del gel de manzanilla 5% y llantén 2%, éste



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

por sí solo no elimina el factor etiológico de la inflamación de los tejidos periodontales, es requisito eliminar la biopelícula dental a través de la terapia convencional. La fitoterapia es solo un tratamiento coadyuvante al tratamiento convencional.

**REFERENCIAS**

1 Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. Periodontología clínica de Carranza. 11 Edición. NY: Amolca. 2014.

2 Delgado PA, Inarejos MP, Herrero CM. Espacio biológico: Parte I: La inserción diente-encía. Avances en Periodoncia. 2001; 13(2): 101-108.

3 Dávila L, Jiménez X, Arteaga S, Solórzano E. Fundamentos básicos para el diagnóstico clínico periodontal. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. 1 Edición. Mérida Venezuela. 2012.

4 Lindhe J. Consensus Report: Chronic Periodontitis. Annals of periodontology. International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. 1999; 4 (1), 38.

5 Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals of periodontology. International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. 1999; 4 (1): 1-6.

6 Escudero N. Perea M. Bascones A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. Avances en Periodoncia. 2008; 20 (1): 27-37.

7 Botero JE, Bedoya E. Determinants of periodontal diagnosis. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2010 Ago [citado 2015 Oct 06] ; 3( 2 ): 94-99. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072010000200007&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072010000200007

8 Calatrava L. Nociones periodontales prácticas, para un tratamiento integral. Acta Odontológica Venezolana. 2013; 51(3).

9 Waizel-Bucay J, Matínez I. Algunas



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

plantas usadas en México en padecimientos periodontales. Revista de la asociación dental mexicana. 2011; 68 (2): 73-88.

10 Rodríguez MC. Da Silveria RP. Vásquez EM. Calafell RA. Acción antimicrobiana del enjuague de matricaria chamomilla en pacientes tratados ortodónticamente en una clínica de especialidad. Revista electrónica medicina, salud y sociedad. [Internet]. 2013 [citado 29 de septiembre de 2015]; 4 (1). Disponible en: http://cienciasdelasaluduv.com/revistas/index.php/mss/article/view/52/55

11 Rojas C. Toledo B. La medicina natural y tradicional en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revista medicentro electrónica. [Internet]. 2006 [citado 29 de septiembre de 2015]; 10 (1). Disponible en: http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1031

12 Lahijani S. Kateb R. Heady R. Yazdani D. The effect of German chamomile (*Marticaria recutita L.*) extract and tea tree (*Meleleuca alternifolia L.*) oil used as irrigants on removal of smear layer: a scanning electron microscopy study. International Endodontic Journal. [Internet]. 2006 [citado 29 de septiembre de 2015]; 39 (3): 190-195. Disponible en: http://www3.interscience.wiley.com/journal/118587311/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0

13 Mullally B. James J. Coulter W. Linden G. The efficacy of a herbal-based toothpaste on the control of plaque and gingivitis. Journal of Clinical Peridontology. [Internet]. 2005 [citado 29 de septiembre de 2015]; 22 (9): 686-689. Disponible en: http://www3.interscience.wiley.com/journal/119247508/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0

14 Barreto L. Costa M. Araújo T. Chagas K. Costa K. Acción antimicrobiana *in vitro* de dentífricos conteniendo fitoterápicos. Avances en Odontoestomatología. [Internet]. 2005 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 21 (4): 195-201. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021312852005000400004&script=sci_arttext



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

&tlng=e

15 Pistorius A. Willershausen B. Steinmeier E. Kreisler M. Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation. Journal of Periodontology Online. [Internet]. 2003 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 74 (5): 616-622. Disponible en: http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.2003.74.5.616

16 Cavazzola A. Avaliação dos efeitos dos chás de camomila, cidreira e erva docesobre a fermentação e síntese de polissacarídeos da placa dentária humana estudo in vitro. [Tesis de Maestría]. Brasil: Universidad de Sao Paulo. Facultad de Odontología de Bauru; 2003 [Citado 29 de septiembre de 2015]; Disponible en: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25133/tde-06122004-090601/

17 Blanco B. Saborío A. Garro G. Descripción anatómica, propiedades medicinales y uso potencial de Plántago major (llantén mayor). Tecnología en Marcha. [Internet]. 2008 [Citado 29 septiembre de 2015]; 21 (2): 17-24. Disponible en: http://www.tec.cr/sitios/Vicerrectoria/vie/editorial_tecnologica/Revista_Tecnologia_Marcha/pdf/tecnologia_marcha_21-2/21-2%2017-24.pdf

18 Ho K. Tsai C. Chen C. Huang J. Lin C. Antimicrobial activity of compouns isolated from Matricaria Chamomilla. Juornal Food cherm. [Internet]. 2005 [Citado el 29 de septiembre de 2015]; 53 (2): 191-196. Disponible en: http://pubs.acs.org/action/doSearch?action=search&searchText=antimicrobial+activity+of+isolated+from+matricaria+chamomilla&qsSearchArea=searchText&type=within&publication

19 Salinas Y. Millán R. Enfermedad periodontal necrozante – conducta odontológica. Acta Odontológica Venezolana. [Internet]. 2009 [Citado el 29 de septiembre de 2015]; 47 (4). Disponible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/4/art23.asp

20 Salinas M. Millán I. Ronald E. León M. Juan, C. Abscesos del periodonto: Conducta odontológica. Acta



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Odontológica Venezolana. [Internet]. 2008 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 46 (3): 346-360. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000300022&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0001-6365.

21 Abche K. Quiñones S. Uso del Plántago major y Matricaria Chamomilla como terapia complementaria en el tratamiento de la enfermedad periodontal. [Tesis]. Mérida Venezuela: Universidad de Los Andes. Facultad de Odontología; 2005.

22 Waizel BJ. Martínez I. Plantas empleadas en odontalgias I. Medigraphic Artemisa en línea. [Internet]. 2007 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 64 (5): 173-186. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2007/od075b.pdf

23 Martínez M. Extracto fluido de Mangífera indica Lin en el tratamiento de la gingivitis crónica edematosa. Correo Médico Científico de Holguín. [Internet]. 2005 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 9 (1). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=31159&id_seccion=2082&id_ejemplar=3196&id_revista=64

24 Soberanes E. Cerezo G. Sánchez A. Espinoza B. Meléndez R. Determinación de la Uncaria Tomentosa como material dental. Determinación de pH y degradación. Oral. [Internet]. 2006 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 7 (2): 321-325. Disponible en: http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=214&IDARTICULO=25952&IDPUBLICACION=2641

25 Gálvez L. Sotomayor J. Gastelú J. Efecto reparativo de pastas experimentales Anti-A Estudio in vivo. Odontología Sanmarquina. [Internet]. 2003 [Citado 29 de septiembre de 2015]; 6 (11): 11-17. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/odontologia/2003_n11/efecto.htm

26 Moreno A. Cañada A. Antúnez J. Díaz C. Pineda A. Uso de la fitoterapia en 3 clínicas estomatológicas de Santiago de Cuba. Revista Medisan. 2011; 15 (4): 489.



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

27 Ananthathavam K. Ramamurthy J. Treating Periodontitis with the use of essential oil and herbs. Journal Of Pharmacy. 2014; 4: 39-42.

28 Calixto M. Plantas medicinas utilizadas en odontología (Parte I). Revista Kiru. 2006; 3 (2): 80-85.

29 Seba A. Ambili R. Nisha K. Krishnan D. Natural products for periodontal therapy: a comprehensive review. Journal of the Society Periodontists and Implantologist of Kerala. 2010; 4: 56-59.

30 Rodríguez Y. Vera L. Moreno K. Montilla J. Guevara C. González R. Conocimiento sobre el uso del *plantago-major* como terapia alternativa en lesiones inflamatorias bucales. Revista venezolana de investigación odontológica. 2014; 2 (2): 106-115.

31 Cárcamo V. Oliva P. González P. Efectividad antimicrobiana del colutorio de *Matricaria recutita,* en funcionarios de la Facultad de Odontología de la Universidad del Desarrollo, Chile. International Journal Estomatology. 2011; 5 (2): 179-184.

32 Soto I. Chávez G. Comparación de los resultados del hilo dental impregnado con extracto de cardamomo *(Elattaria cardamomum)* con hilo dental sin impregnar, utilizado como coadyuvante en la gingivitis. Clínica de especialidades odontológicas ULACIT. [Tesis] Costa Rica: Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología. Facultad de Odontología; 2006.

33 Gaete M. Oliva P. Efectividad del colutorio de Manzanilla comparado con placebo y Clorhexidina en pacientes con Gingivitis entre 19 y 25 años. Ensayo clínico controlado. International Journal Estomatology. 2012; 6(2):151-156.

34 Da Silva S, Sá Silveira M, Nogueira F, Ximenes M, Esgaib F. Evaluación del efecto de un gel conteniendo extracto de aruera en el tratamiento de gingivitis. Estudio clínico en humanos. Revista Acta Odontológica Venezolana. 2009; 47 (4).

35 Bravo M. Guillén A. Efectividad del gel de Aloe vera y extractos de propóleos



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

como terapia complementaria en Periodontitis Crónica. [Tesis]. Mérida Venezuela: Universidad de Los Andes. Facultad de Odontología; 2010. Disponible en: http://bb9.ulacit.ac.cr/tesinas/Publicaciones/034475.pdf

36 Acosta A. Tlacuilo A. Aislamiento de nuevos principios activos en plantas terrestres. inFARMAte. 2007; 3 (16).

37 Carillo T. Moreno G. Importancia de las plantas medicinales en el autocuidado de la salud en tres caseríos de Santa Ana Trujillo, Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia. 2006; 48 (2): 21-28.

38 Domingo D. López M. Plantas con acción antimicrobiana. Revista Española de Quimioteparia, Proas Scienci S.A. Sociedad Española de Quimioterapia. 2003; 16 (4) 384-390.

39 Restrepo M. Manual: el milagro de las plantas: aplicaciones medicinales y Orofaríngeas. 1 edición. Bogotá. Editorial San Pablo; 2005.

40 Iturralde M. Estudio comparativo sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiclina tópica al 10% frente al uso del raspado y alisado radicular solamente, en pacientes atendidos en la clínica odontológica de la Universidad de San Francisco de Quito. [Tesis] Ecuador: Universidad de San Francisco de Quito. Facultad de Odontología; 2008.

41 Cao CF, Sun XP. Herbal medicine for periodontal diseases. INT International Dental Journal. 1998; 48 (3,1): 316-22.

42 Villalobos J. Salazar R. Ramírez G. Efecto de un enjuague bucal compuesto de aloe vera en la placa bacteriana e inflamación gingival. Acta Odontológica Venezolana. 2001; 39 (2).



*Recibido: 26/09/2016*
*Aprobado: 18/11/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Articulo Original | Depósito Legal: PPI201102ME3815
J. Araujo y col | ISSN: 2244-8136

# ESTUDIO COMPARATIVOCLÍNICO-RADIOGRÁFICO DE LA EFICIENCIA DEL XEROGEL Y LIPOSOMA A BASE DE QUITOSANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEÍTIS ALVEOLAR EN RATAS WISTAR.

**José Araujo[1], Eglee Negrón[1], Gladys Velazco[1], Dubraska Suárez[1], Anajulia González[1], Rosalba Florido[6]**

1. **Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela**
2. **Catedra de Anatomia Patológica. Facultad de Odonotologia. Universidad de los Andes Merida Venezuela**

**Correspondencia:** [1]Cátedra de Odontología Social, Departamento de Odontología Preventiva y Social, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Casona La Sierra Primer Piso, Calle 23, entre Avenidas 2 y 3, Boulevard de los Pintores, Mérida (5101), Venezuela. Tel/Fax. 00(58) 274-2402382.

**E-mail:**alejdentistry@gmail.com

## RESUMEN

La osteítis alveolar es una patología infecto-inflamatoria conocida como la complicación post-quirúrgica más común, que produce un intenso dolor. Las terapias convencionales en ocasiones producen efectos adversos; por ello han surgido tratamientos alternativos, como los biomateriales. El quitosano, es un biomaterial de origen natural, biocompatible, analgésico, antimicrobiano, coagulante, cicatrizante y regenerador óseo. Sin embargo, su efecto en la osteítis alveolar no ha sido estudiado. Por estas razones, se perfila como una alternativa terapéutica para esta patología. Se comparó la eficiencia del xerogel y liposoma a base de quitosano, para la remisión de la osteítis alveolar en ratas Wistar. Este estudio fue realizado en 15 ratas Wistar machos, adultas con peso entre 300gr-350gr, provistas por el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), se les extrajo el incisivo superior derecho y se indujo la osteítis alveolar. Los animales fueron divididos al azar en tres grupos: 5 ratas para el grupo control, 5 ratas para el grupo A tratadas con xerogel y 5 ratas para el grupo B con

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

liposoma. Estos grupos fueron evaluados clínicamente a los 3, 7, 10, 14 días y radiográficamente a los 7 y 14 días. Los signos clínicos remitieron más rápidamente con el liposoma, seguido por el xerogel en último lugar el grupo control. Radiográficamente, el liposoma produjo regeneración ósea más acelerada en comparación con el xerogel. Se concluyó que tanto el liposoma como el xerogel a base de quitosano representan una excelente terapéutica para la osteítis alveolar en ratas Wistar, siendo más eficiente el liposoma.

**PALABRAS CLAVE:** Osteítis Alveolar, Quitosano, Xerogel, Liposoma, Biomateriales, Reparación.

## COMPARATIVE-CLINICAL-RADIOGRAPHIC STUDY OF THE EFFICIENCY OF XEROGEL AND LIPOSOMA BASED ON QUITOSAN FOR THE TREATMENT OF ALVEOLAR OSTEYTIS IN WISTAR RATS.

**ABSTRACT**

Alveolar osteitis is an infectious-inflammatory pathology known as the most common post-surgical complication, which produces intense pain. Conventional therapies sometimes produce adverse effects; So alternative treatments have emerged, such as biomaterials. Chitosan is a biomaterial of natural origin, biocompatible, analgesic, antimicrobial, coagulant, healing and bone regenerator. However, its effect on alveolar osteitis has not been studied. For these reasons, it is outlined as a therapeutic alternative for this pathology. The efficiency of xerogel and chitosan-based liposome was compared for the remission of alveolar osteitis in Wistar rats. This study was carried out on 15 male Wistar rats, weighing between 300gr-350gr, provided by the Bioterio of the University of Los Andes (BIOULA), the right superior incisor was extracted and the alveolar osteitis was induced. The animals were randomly divided into three groups: 5 rats for the control group, 5 rats for group A treated with xerogel and 5 rats for group B with liposome. These groups were evaluated clinically at 3, 7, 10, 14 days and radiographically at 7 and 14 days. Clinical signs remitted faster with the liposome, followed by xerogel lastly the control group. Radiographically, the liposome produced more rapid bone regeneration compared to xerogel. It was concluded that both liposome and xerogel based on chitosan represent an excellent therapeutic for alveolar osteitis in Wistar rats, the liposome being more efficient.

**KEYWORDS:** Osteitis Alveolar, Chitosan, Xerogel, Liposome, Biomaterials, Repair

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

## INTRODUCCIÓN

En el ejercicio diario de la odontología, los pacientes acuden a consulta cuando sus estructuras dentarias padecen afecciones severas que sólo se resuelven con la exodoncia, lo que convierte a las extracciones dentarias en procedimientos quirúrgicos de práctica rutinaria.(1)En este procedimiento clínico se pueden presentar diversos tipos de complicaciones como la osteítis alveolar. La osteítis alveolar es una patología infecto-inflamatoria, reversible y localizada de forma superficial que aparece de 2 a 4 días después de una extracción dentaria (2), como consecuencia de una perturbación en la cicatrización de la herida alveolar (3). Es un estado necrótico del proceso alveolar, que debido a la ausencia de vasos sanguíneos no permite la proliferación de capilares, ni de tejido de granulación para organizar el coágulo sanguíneo, produciendo un dolor tan intenso que se considera una urgencia odontológica (2,4). Es la complicación post-extracción más común, su frecuencia varía entre el 1 y 4%(2) pudiendo alcanzar el 68,4% en extracciones de terceros molares mandibulares impactados (3), y es más frecuente en el sexo femenino y en la tercera y cuarta década de la vida (2,3,5,6). Esta patología ha sido asumida con tratamientos locales y sistémicos convencionales. Dentro de las opciones para el tratamiento vía local se encuentran: el uso de anestésicos locales con vasoconstricción (2), irrigaciones intraalveolares con solución fisiológica o agua destilada (2,5,6); curetaje del alvéolo(2,5,7) o la colocación de Alvogyl® (8-10). De la misma manera, tenemos los tratamientos de la vía sistémica como el uso de analgésicos, barbitúricos, antiinflamatorios y antibioticoterapia pre y post extracción (2,3,6,11-13). Sin embargo estos tratamientos pueden generar diversas complicaciones, tales como reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos, antibióticos y/o AINEs, el legrado del alvéolo puede diseminar

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

la infección retardando la cicatrización, además de que si se realiza con mucha fuerza se puede producir una comunicación bucosinusal, en el caso de alvéolos postero-superiores. Igualmente, la colocación de materiales dentro del alvéolo como es el caso de tapón gelita, Alvogyl®, gasa iodoformaday otros, ha caído en desuso, ya que se pueden desalojar fácilmente del alvéolo o el organismo puede rechazarlos por ser cuerpos extraños(2,3,5,7,10,14,15). Y por último, el uso de la clorhexidina puede pigmentar de color marrón los dientes, algunos materiales de restauración y el dorso de la lengua, además del sabor amargo que produce (12). El tercer grupo lo conforman los tratamientos de la vía alternativa, con tratamientos poco convencionales, como LÁSERMED (láser terapéutico de arseniuro de galio aluminio) (3), los rayos ultravioleta (2,10); el ultrasonido(2,3,10); la electroterapia que ha reportado que puede causar hiperemia cutánea y quemaduras(2); magnetoterapia(15); ozonoterapia(2,16); acupuntura (2,3,10,15,17) y uso del soft-laser(3), el cual es uno de los tratamientos más efectivos, pero presenta un alto costo, dificultando su adquisición para el paciente. Dentro de este grupo, tenemos también las terapias donde lo natural prevalece, por ejemplo los tratamientos homeopáticos como coadyuvantes con flores de Bach (18); api fármacos (6,19); oxígeno hiperbárico (3,10); y el extracto acuoso de aloe vera(5). El quitosano es un polisacárido proveniente de la quitina, la cual se conoce como el segundo polisacárido más abundante del planeta, después de la celulosa (materia base del papel) (20,21), que se encuentra comúnmente en la naturaleza tanto en el reino animal en el exoesqueleto de muchos crustáceos, alas de insectos (escarabajos, cucarachas) y en el reino vegetal (paredes celulares de hongos, algas, entre otros). Es un biomaterial biocompatible, no tóxico, conuna dosis toxica reportada de 16g/Kg en las ratas de laboratorio, es decir, su toxicidad es cercana a la de la sal y el azúcar (22). Presenta propiedades analgésica y antibacterial, antivirales y

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

antitumorales, tiene efecto hemostático, cicatrizante de heridas, biodegradable ya que puede ser hidrolizado por lisozimas presentes en los fluidos corporales, como la saliva y además actúa como un bioadhesivo (20), ya que al presentar una estructura porosa favorece la integración y vascularización del tejido, tiene una superficie química apropiada para la adhesión, diferenciación y proliferación celular, permitiendo así su unión a las paredes celulares, además es un biomaterial de fácil obtención y bajo costo.

Las aplicaciones clínicas odontológicas del quitosano usado en forma de membranas, hidrogeles, gelatinas, entre otras, han sido estudiadas en la búsqueda de nuevas propuestas terapéuticas y preventivas(23), se puede mencionar la restitución de tejidos duros y blandos perdidos, tales como el periodonto, la formación nueva de hueso sano, cemento y orientación de las fibras colágenas periodontales del ligamento en la Regeneración Tisular Guiada (RTG)(24) y la Regeneración Ósea Guiada (ROG), utilizada para cubrir defectos óseos causados por diversas etiologías, tales como: patologías óseas periodontales(24,25), defectos intraóseos(26), entre otros.

Todas estas propiedades le aportan ventajas apreciables sobre los demás tratamientos para la osteítis alveolar, en consecuencia se presenta como la alternativa de tratamiento más completa para esta afección odontológica. Es por esto, que el objetivo de este estudio consistió en comparar la eficiencia del xerogel y liposoma a base de quitosano, como propuestas terapéuticas alternativas para la remisión de la osteítis alveolar en ratas Wistar.

## METODOLOGÍA

Este estudio descriptivo de diseño experimental preclínico, fue realizado con una muestra de 15 ratas macho adultas sanas, de la cepa Wistar (*Rattus norveguicus albinus)*, con un peso promedio comprendido entre 350 a 400grs, provistas por el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA).Los animales fueron

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

divididos al azar en tres grupos: 5 ratas para el grupo control (que no recibieron tratamiento), 5 ratas para el grupo A tratadas con xerogel y 5 ratas para el grupo B tratado con liposoma, en las cuales se presentaba la patología. Estos grupos fueron evaluados clínicamente a los 3, 7, 10 y 14 días, y radiográficamente a los 7 y 14 días posteriores a la aparición de la osteítis alveolar, para identificar cuál fue el grupo con mayor remisión de la patología en el menor tiempo registrado. Los materiales utilizados comprendieron:

- El xerogel de quitosano, elaborado por el Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA) de la Universidad Simón Bolívar (Caracas-Venezuela).
- El liposoma de quitosano, manufacturadas en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes (Mérida-Venezuela).
- Puntas de papel estériles.
- Adrenalina (1:1000).
- Solución Ringer.
- Formalina.
- Sutura reabsorbible 4-0.
- Películas radiográficas Nº 2.
- Algodón.
- Gasa.
- Jeringas de insulina debidamente identificadas con el nombre de su contenido.
- Ketamina y Silacina.
- Lidocaína.
- Ratarina (Protinal®).
- Meloxicam.

El instrumental que se utilizó de acuerdo a cada procedimiento fue:

- Hojas de bisturí nº 11 y mango de bisturí nº 3 para la sindesmotomía.
- Espátula 7ª, luxación de la pieza.
- Pinzas mosquito para extracción propiamente dicha de la pieza.
- Lima endodóntica y regla milimetrada para la medición del alvéolo.
- Un portadycal para la colocación del xerogel y liposoma intra-alveolar.

Los Equipos utilizados fueron:

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

- Equipo de rayos X intraoral: toma de radiografías.
- Cámara fotográfica semi-profesional marca SONY modelo DSC-H20, de 10 megapíxeles y Cámara fotográfica profesional CANON 3D de 8 megapíxeles con objetivo macro 100x., una mesa para fotografías y un negatoscopio para el registro fotográfico de los hallazgos clínicos, radiografías, preparados histológicos y video del procedimiento.

En esta investigación se tomaron en cuenta 4 tipos de variables; una variable dependiente (osteítis alveolar), una independiente (quitosano), una variable interviniente (Tiempo, representado en días de estudio) y una variable extraña (tipo de alveolitis que se presentó) (27). La variable dependiente fue evaluada a través de los parámetros expuestos en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Dimensión de Hallazgos Clínicos con sus respectivos indicadores.**

| **Dimensión Hallazgos Clínicos** | |
|---|---|
| Coágulo | • Presente.<br>• Ausente. |
| Supuración | • Ausente.<br>• Leve (supuración que no alcanza los límites del alvéolo)<br>• Moderada (supuración que alcanza los límites del alvéolo).<br>• Severa (supuración que alcanza los límites del alvéolo). |
| Edema Gingival | • Ausente.<br>• Presente. |
| Dolor (evaluado a través de los movimientos reflejos y conducta del animal)[28-30] | • Ausente.<br>• Presente. |

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

| | |
|---|---|
| Cierre del alvéolo dental | • Nulo (3mm de apertura)<br>• Leve (2 – 2,9mm de apertura)<br>• Moderado (1 – 1,9mm de apertura)<br>• Total (0 – 0,9mm de apertura) |

**Tabla 2. Dimensión Radiográfica y sus respectivos indicadores.**

| Dimensión Radiográficos | |
|---|---|
| Evaluación radiográfica cualitativa de la Regeneración Ósea, según Molina 2008[31] | • **Defecto radiolúcido.** Sin variación radiográfica del defecto.<br>• **Relleno óseo limitado.** Imágenes radiopacas en los márgenes del defecto óseo.<br>• **Relleno óseo parcial.** Defecto óseo parcialmente radiopaco, con regiones de radiolucidez y radiopacidad, indicativo de formación de hueso nuevo desde los márgenes del defecto sin establecer una continuidad.<br>• **Relleno óseo completo.** Defecto óseo totalmente radiopaco. |
| Evaluación radiográfica Cuantitativa de la Regeneración Ósea, Según Suárez 2011[32] | • Para realizar este análisis, se resta la medida final del alvéolo (radiolucidez presente), a la medida inicial del mismo (radiolucidez total al momento de la extracción), obteniéndose así la regeneración ósea alcanzada. |

El estudio fue llevado a cabo en tres (3) etapas: Etapa #1: Selección del modelo animal a utilizar en esta investigación y estandarización de la técnica quirúrgica de la extracción del incisivo central superior derecho y de la inducción de la alveolitis a través de una prueba piloto realizada en 5 ratas Wistar, partiendo del protocolo establecido por Dias J y cols. en su trabajo titulado "Influencia de la tetraciclina local en la microbiota de la osteítis alveolar en ratas"(33), modelo del cual derivaron modificaciones propias del experimento realizado por los autores de esta investigación, para asegurarse de la malformación o ausencia del coágulo en el alvéolo y determinar el lapso de tiempo que tardaron los animales en desarrollar la osteítis alveolar y en

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

remitirla. El proceso de inducción de la osteítis alveolar consistió en,posterior a la extracción dentaria y la medición del alvéolo con una lima endodóntica Nº 20 (figura 1),introducir en el alvéolo una punta de papel endodóntica estéril #80 embebida previamente en Adrenalina (1:1000) y adicionalmente se llenó el alvéolo con 0,1ml de esta misma solución, con una jeringa de insulina durante un (1) minuto y treinta (30) segundos,(figura 2) para obtener una vasoconstricción, que evitara la correcta formación del coágulo sanguíneo, signo clínico característico de la osteítis alveolar. Seguidamente, se realizó la irrigación del alvéolo, con una jeringa de insulina cargada con 0,2ml de solución Ringer, durante treinta (30) segundos, (figura 3) para limpiar y eliminar cualquier detritus y posible coágulo que haya quedado dentro del alvéolo. Posteriormente se realizó la succión intraalveolar con una jeringa y se utilizaron puntas de papelendodónticas estériles, para secar bien la zona y asegurarse del vacío del alvéolo y la ausencia del coágulo.

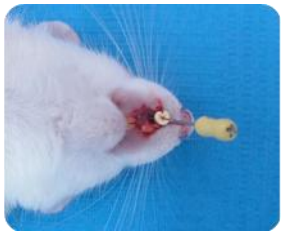
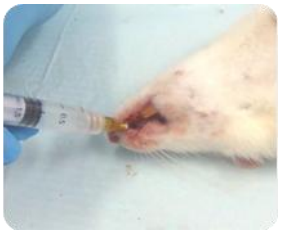


**Figura 1. Medición del Alvéolo con lima endodóntica Nº 20**

**Figura 2. Colocación de la punta de papel embebida en adrenalina 1:1000 y llenado del alvéolo con 0,1ml de dicha solución.**



*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

**Figura 3. Irrigación del alvéolo con 0,2ml de solución Ringer.**

Etapa #2: Realización del ensayo preclínico, que corresponde a la exodoncia del incisivo superior derecho (figuras 4, 5 y 6)e inducción de la osteítis alveolar en quince (15) ratas Wistar, mediante los procedimientos y técnicas estandarizadas en la primera etapa. Todos estos pasos produjeron en el alvéolo, condiciones semejantes a las observadas en la osteítis alveolar a partir del tercer día posterior a la cirugía y maniobra de inducción de la patología, confirmando la instauración de la misma en los animales del estudio.

**Figura 4. Sindesmotomía con punta de bisturí Nº 11**

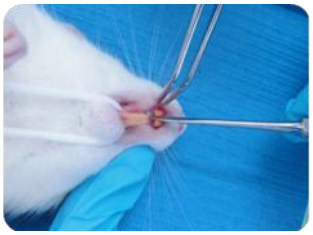


**Figura 5. Luxación de la pieza con espátula 7A**

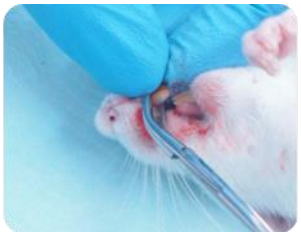


**Figura 6. Extracción propiamente dicha con pinza mosquito.**

Una vez instaurada la patología, los animales fueron separados al azar en tres (3) grupos (A, B y C) para la aplicación del tratamiento con el xerogel (Grupo A) y liposoma (Grupo B) a base de quitosano, y la conformación de un grupo control (Grupo C). La colocación del biomaterial se realizó mediante la suave introducción de un portadycal en el

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

alvéolo, para estimular muy levemente el sangrado de la zona y así al introducir dicho biomaterial (xerogel o liposoma a base de quitosano), éste absorba líquido y aumente de tamaño permitiendo el sellado de la herida alveolar.(figuras 6 y 7)

**Figura 6. Colocación intraalveolar del Xerogel.**

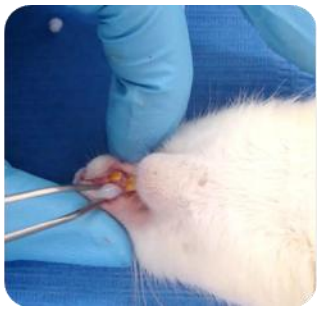


**Figura 7. Colocación intraalveolar del Liposoma**

Posteriormente se realizaron las evaluaciones clínicas a los 3, 7, 10 y 14 días post-implantación intraalveolar del tratamiento, analizando el estado general del animal, la presencia o ausencia de supuración, edema gingival, dolor crónico y la medida del diámetro de la apertura del alvéolo. En esta etapa, también se contempló la realización de la evaluación radiográfica; para ello fue necesario hacer la eutanasia de los ejemplares biológicos utilizando una sobredosis de Enflurano USP inhalado, tomando la mitad de cada grupo (2 ratas de los grupos A, B y C) a los 7 días y los ejemplares restantes a los 14 días; para luego realizar la disección del maxilar superior y dejar identificada cada una de las muestras para sus respectivos análisis. Etapa #3: se realizó del análisis de los datos obtenidos a través de los hallazgos

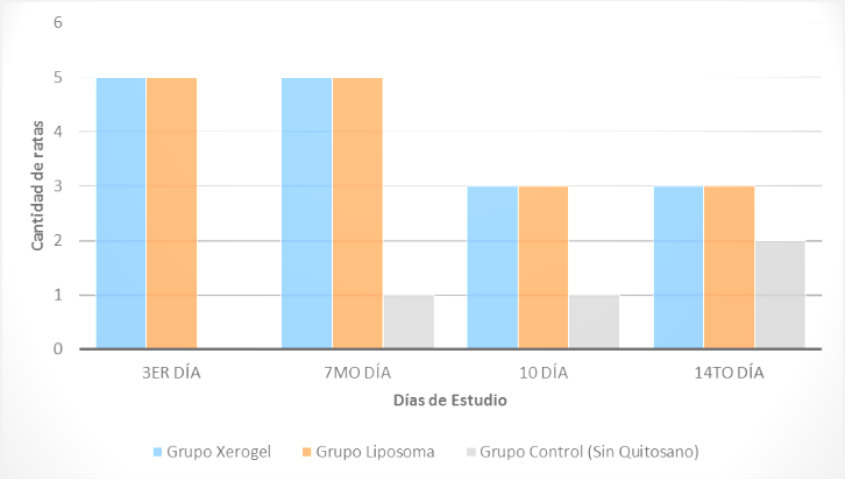
*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

clínicos y radiográficos (cualitativo y cuantitativo) con el vaciado y procesamiento de los mismos en el software SPSS v15.0 para efectuar el análisis estadístico de estos y comparar los resultados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Formación del coágulo.** La formación del coágulo sanguíneo, fue una de las categorías establecidas en los hallazgos clínicos para determinar la instalación de la osteítis alveolar. Al realizar la implantación intraalveolar del xerogel o el liposoma, el alvéolo se selló, impidiendo la evaluación de este parámetro; por ésta razón, fue excluida de los resultados de este trabajo.

**Supuración de la herida alveolar.** En la primera evaluación, realizada al tercer día de instalada ésta patología, se observó supuración en la totalidad del grupo control (4 ratas), en comparación con los grupos experimentales tratados con quitosano, que no desarrollaron exudado purulento. Al realizar la evaluación clínica del 7mo día, sólo 3 ratas del grupo control, continuaron presentando exudado purulento en el alvéolo .Durante la tercera evaluación (10mo día), se observó que solo 1 rata del grupo control continuó presentando este signo. Finalmente a los 14 días, se remitió la secreción purulenta de los animales del grupo control. (Figura 8)




*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

**Figura 8. Ausencia de la supuración en los animales a lo largo del estudio**.

Estos resultados sugieren que la supuración no se presentó en los animales tratados con quitosano, debido que el biomaterial pudo ejercer actividad antimicrobiana local, tal y como lo afirman los estudios realizados por Wang X y cols. (2001)(34), Fwu-long y cols. (2001)(35), Veiga y Ruiz (2003)(23), Balicka-Ramisz y cols. (2005) (36), Bae y cols. (2006)(37) y Zhao H y cols. (2008)(38); quienes observaron que el quitosano tiene actividad antimicrobiana específica para *S. mutans, S. sanguis, S. aureus y E. coli* así como otros microorganismos responsables de infecciones odontogénicas, tal y como es el caso de la osteítis alveolar.

***Edema gingival.*** Al realizar la evaluación del 3er y 7mo día, todos los animales tanto del grupo control como del experimental (xerogel y liposoma), presentaron edema gingival. En la evaluación del 10mo día, el edema gingival remitió en todos los animales del grupo experimental tratado con liposoma a base de quitosano. Mientras que este hallazgo clínico, desapareció en los otros dos grupos (xerogel y control) a los 14 días. (Figura 9)

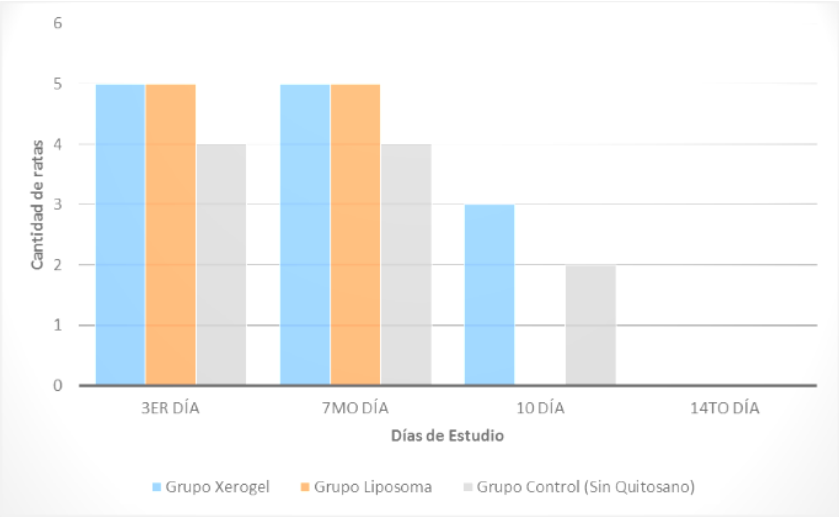



**Figura 9. Presencia de Edema Gingival.**

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

En cuanto a la remisión del edema gingival observado en los resultados de estas evaluaciones, se puede deducir que el quitosano ejerce un efecto antiinflamatorio de la mucosa perialveolar, mayormente con el uso del liposoma, a los 10 días posteriores a la implantación intraalveolar del biomaterial. Esto puede atribuirse a su presentación física, ya que es más fácil de biodegradar por el organismo, lo que produce una liberación más rápida de su principio activo, generando una mejor respuesta de los tejidos blandos. Asimismo, el quitosano es un biomaterial que ha sido utilizado en la elaboración de andamios, es decir estructuras tridimensionales que ayudan a la adhesión y agregación celular, permitiendo la aceleración y completa regeneración del tejido. Estos datos presentan semejanza con los expuestos por Park y cols. (2003) (26), Yufeng y cols. (2006) (25) y Espinoza (2007) (39) quienes mencionan el uso del quitosano para la reparación y regeneración de los tejidos blandos. Por otra parte, Arancibia R, y cols. (2011) (40) estudiaron el efecto antiinflamatorio de las nanopartículas del quitosano en los fibroblastos gingivales humanos y en su estudio concluyeron que la inflamación se disminuye, debido a la inhibición de los marcadores inflamatorios como las interleuquinas (IL1beta y IL6), las enzimas ciclooxigenasas 2 (COX2) que inducen la producción de prostaglandina E2, ejerciendo un potente efecto antiinflamatorio. Es decir, el quitosano es capaz de inhibir la producción de la Prostaglandina E2, controlando la vasodilatación que produce la salida de plasma a los espacios intersticiales y por lo tanto la producción de la acumulación de líquido conocida como edema. Dolor. Al realizar las respectivas evaluaciones, se observó un comportamiento decreciente del dolor, ya que para el 3er día todos los animales del grupo control presentaron dolor y de los grupos experimentales, sólo una rata del grupo liposoma manifestó conductas atípicas relacionadas con la sintomatología dolorosa. En la

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

evaluación realizada al 7mo día, sólo las ratas del grupo control aún presentaban dolor, el cual remitió al 10mo día de la evaluación. (Figura 10)

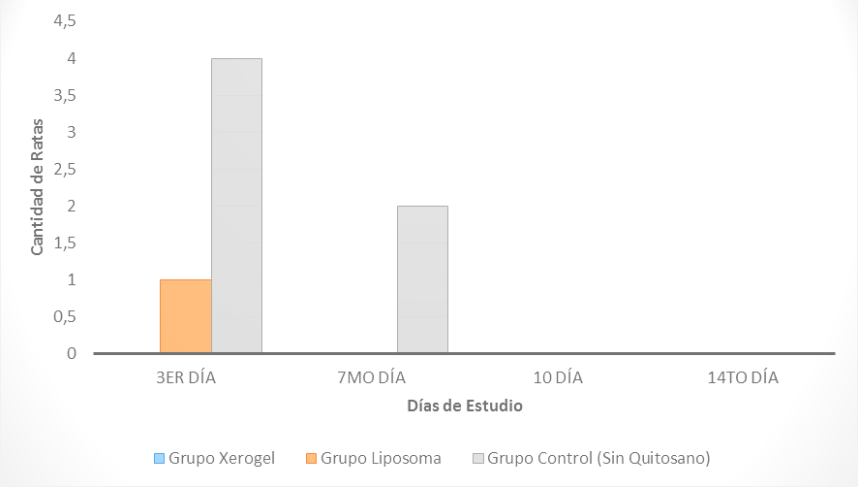



**Figura 10. Presencia de Dolor en los animales del estudio.**

La presencia de dolor en todos los animales del grupo control, puede atribuirse a la exposición de las terminaciones nerviosas del hueso al medio bucal, ya que las paredes internas alveolares se encontraban desnudas por la ausencia del coágulo, lo que produce un fuerte dolor al estar en contacto con diversos estímulos, tales como: cambios de temperatura, el aire, los alimentos, el agua y cualquier elemento que pudiera ingresar a la boca, como por ejemplo el encamado. En los grupos de xerogel y liposoma, el quitosano implantado de manera intraalveolar, al entrar en contacto con cualquier fluido corporal como la saliva, se expandió rellenando de tal manera el alvéolo, que cubrió las paredes óseas expuestas, evitando la estimulación de estas fibras que producen dolor. Estos resultados son similares a los de Senel y cols. (2004)(41) y Arancibia R y cols. (2011)(40) quienes estudiaron el efecto analgésico del quitosano y obtuvieron en sus resultados que inhibe la COX2, el cual es el mismo efecto producido por los AINES.

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

**Cierre del alvéolo.** Al realizar la primera evaluación correspondiente al 3er día, se observó que sólo 2 ratas del grupo liposoma y 1 rata del grupo control presentaron cierre tipo leve es decir, el diámetro de su alvéolo media entre 2 a 2.9mm, En la segunda evaluación realizada al 7mo día, se encontraron diferentes resultados de acuerdo a cada grupo, ya que en el grupo xerogel se observaron 2 ratas con cierre leve y 1 con cierre moderado. Para el grupo liposoma y grupo control, se observaron resultados similares ya que 4 ratas de cada grupo, presentaron cierre de tipo leve y tres (3) animales del grupo experimental, mantuvieron el mismo diámetro inicial de la herida alveolar.En cuanto a la evaluación al 10mo día, se observó 1 rata del grupo xerogel y 2 ratas del grupo liposoma en la categoría de cierre leve. Igualmente encontramos 1 rata del grupo xerogel, 1 rata del grupo liposoma y 2 del grupo control, que entran en la clasificación de cierre moderado. Y sólo una rata del grupo xerogel mantuvo el mismo diámetro inicial de la herida alveolar.Para la última evaluación a los 14 días, todos los animales presentaron cierre de la herida alveolar. En la categoría de cierre leve hubo 2 animales del grupo xerogel y 2 del grupo liposoma; del cierre tipo moderado se encontró 1 rata del grupo xerogel, 1 del grupo liposoma y 1 del grupo control y finalmente 1 rata del grupo control presentó cierre total de la herida alveolar. (Figura 11)

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

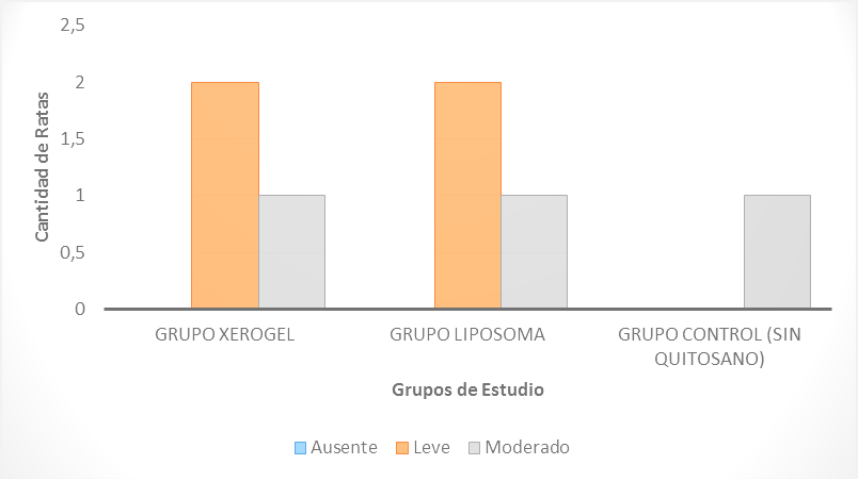



**Figura 11. Cierre del Alvéolo dental en los animales a los 14 días del estudio.**

En resumen, se puede decir que el cierre de la herida alveolar fue más rápido en el caso de los animales pertenecientes al grupo control, seguido por el grupo liposoma y en último lugar el grupo del xerogel. Estos resultados pueden atribuirse a la ausencia del biomaterial en el alvéolo de las ratas del grupo control, lo que facilita la aproximación de los bordes de la encía en el animal, además de la rigidez y velocidad de degradación del biopolímero, ya que el liposoma presenta una degradación más acelerada permitiendo el cierre más rápidamente en comparación con el xerogel, que es más rígido y es lentamente biodegradado por el organismo. Por otro lado, no existen estudios previos de cierre de la herida alveolar en ratas Wistar, que puedan servir de antecedente para comparar los resultados con este estudio. Sin embargo, se sabe que el epitelio lesionado tiene la habilidad de regenerarse y restituir la integridad del tejido de revestimiento a través de un proceso de migración epitelial conocido como "inhibición por contacto". A partir de tal afirmación, Fwu-long y cols. (2001) (35), Lárez (2003) (42), Senel y cols. (2004)(43), Veiga (2006) (23), Jorguera y cols. (2008 )(20), Lemus y cols. (2010 )(44) y Akman y cols. (2010)(24), estudiaron el uso del

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

quitosano para acelerar la regeneración de los tejidos blandos, debido que este biomaterial puede ser utilizado en la elaboración de andamios bioactivos, donde las células se pueden adherir y se organizar, permitiendo la completa regeneración del tejido, concluyendo que éste biomaterial no sólo acelera el proceso sino que también da protección a la superficie de la herida, es fácil de manipular, es biodegradable y biocompatible, por lo tanto es un excelente candidato para el uso como apósito de heridas. La desaparición de los signos clínicos de supuración, edema, dolor y cierre de la herida alveolar, fueron considerados como indicadores de la remisión de esta patología. Como se puede observar en la figura 12, al realizar la evaluación del 10mo día, se encontró que todas las ratas del grupo liposoma estaban sanas, mientras que la osteítis alveolar en el grupo xerogel y grupo control, remitió a los 14 días

.

.

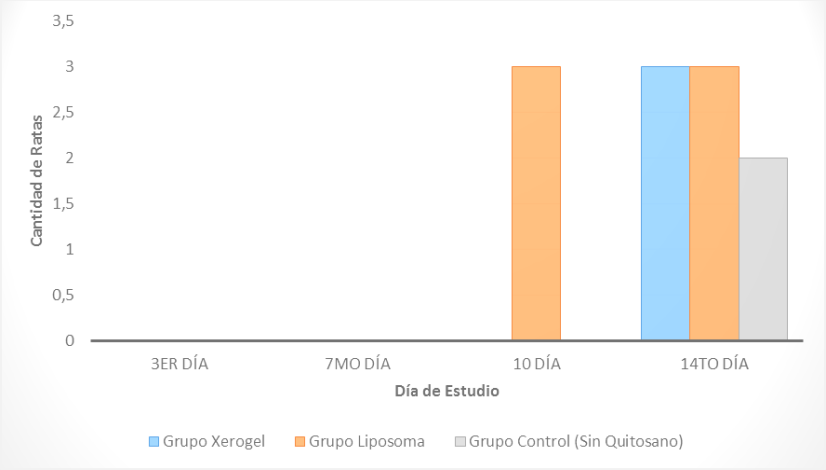



**Figura 12. Remisión de la Osteítis Alveolar en los animales del estudio**

**Resultados Radiográficos Cualitativos.**

Se tomaron 15 radiografías en total, analizadas en dos períodos de tiempo (después de la primera y segunda

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

eutanasia, es decir a los 7días y a los 14 días). Catorce (14) radiografías correspondientes al cráneo de la totalidad de la muestra del experimento y una (1) es del cráneo de una rata adicional a la que se le realizó sólo la exodoncia del incisivo superior derecho, para comparar radiográficamente el alvéolo de las ratas en condiciones normales, con el alvéolo de las ratas con osteítis alveolar (grupo control) y con el biomaterial (xerogel y liposoma).

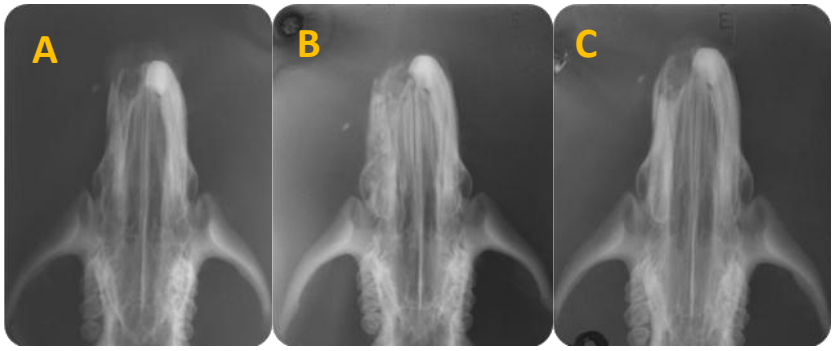



**Figura 13. Ejemplos radiográficos de Defecto óseo radiolúcido (A) Relleno óseo limitado (B) y Relleno óseo parcial (C).**

Al realizar la primera evaluación que corresponde al 7mo día, se observó que 1 de las ratas del grupo xerogel, 2 del grupo liposoma y 2 del grupo control, según la escala de regeneración radiográfica propuesta por Molina M (2008) mostraron nivel de regeneración grado 1 (relleno óseo limitado). Por otra parte, sólo 1 rata del grupo xerogel tenía un nivel de regeneración grado 2 (relleno óseo parcial). La evaluación del 14to día, se realizó en 8 ratas, correspondientes a la segunda mitad de la totalidad de la muestra. Y se encontró que 1 rata del grupo xerogel presentó regeneración grado 1 y en los 7 animales restantes, una regeneración ósea grado 2 (Figura 14).

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

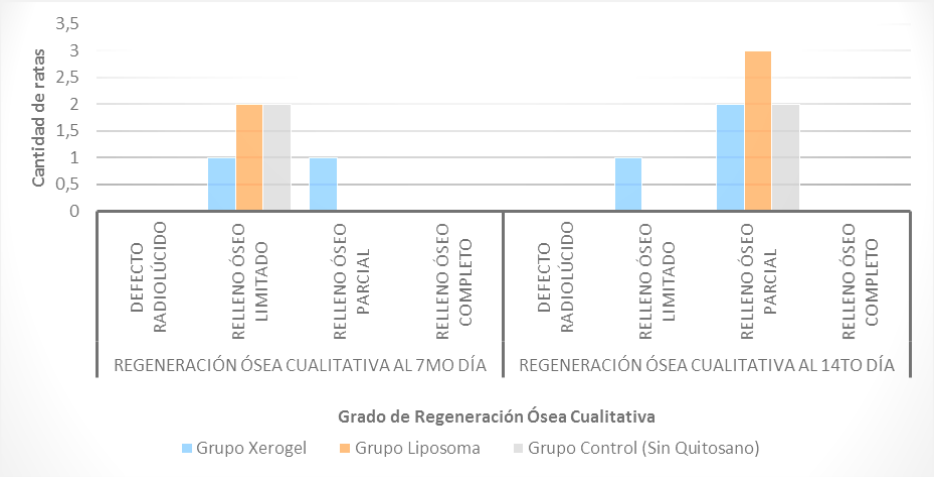



**Figura 14. Regeneración Ósea Cualitativa al 7mo y 14to día, respectivamente**

## Resultados Radiográficos Cuantitativos

Para la evaluación radiográfica cuantitativa, se utilizó el método propuesto por Suárez en el año 2011, el cual consiste tomar las medidas iniciales del alvéolo (correspondientes a la radiolucidez total post quirúrgico, ver figura 15), para posteriormente, restar la medida final y obtener así cuantitativamente la regeneración ósea alcanzada. Esto puede describirse mejor con la siguiente ecuación matemática:

Medida final ÷ Medida inicial x 100 = Porcentaje de regeneración ósea

Y para obtener esta cantidad en porcentaje, se llevó a cabo la siguiente ecuación:

Medida inicial - Medida final = Cantidad de regeneración ósea alcanzada.

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

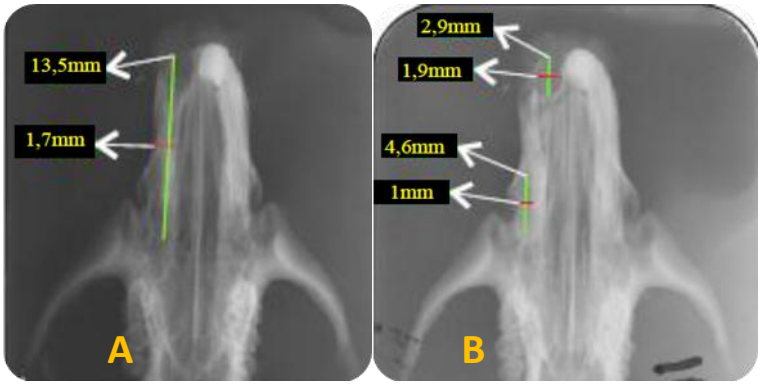



**Figura 15. Toma de medidas en la radiografía. Medida Inicial (A) Medida Final (B)**

De acuerdo a esto, el porcentaje de regeneración ósea alcanzada en la primera evaluación correspondiente a los 7 días, fue mayor en el grupo del liposoma con un 57,52% seguido por el grupo control con 52,29% y en último lugar el grupo del xerogel con 51,90%. En la segunda evaluación (14 días), se observó que al igual que en la evaluación anterior, el grupo del liposoma presentó mayor regeneración ósea con un 62,82%, en segundo lugar el grupo control con 59,28% y en tercer lugar el grupo del xerogel con 40,03%. (Figura 16).

Es importante resaltar, que los mayores porcentajes de regeneración ósea alcanzadas en el grupo control, se deben a que sólo se toman en cuenta dos animales para éste resultado por causa de la muerte de uno de los animales del grupo control, debido al excesivo estrés producido por la patología; en comparación con el grupo del xerogel, en el cual se evaluaron tres ratas y una de ellas presentó una regeneración ósea del 2,22%

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

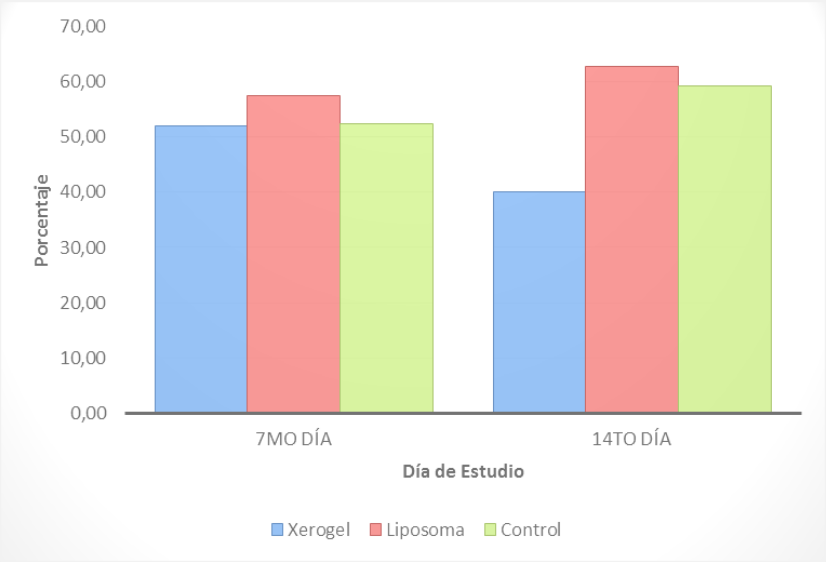



**Figura 16. Porcentaje de Regeneración al 7mo y 14to día de estudio.**

Estos resultados sugieren que el quitosano cumplió su efecto osteoinductor tal y como se observó en el estudio de Suphasiriroj y cols. (2008)(45) y Akman y cols. en el año 2010(24), en los cuales se comprobó que las células madres mesenquimales se diferencian en osteoblastos en mayor número y rapidez, en cultivos con la presencia de quitosano.

## CONCLUSION

El liposoma a base de quitosano utilizado para la remisión de la osteítis alveolar, tuvo los mejores resultados en los parámetros clínicos, ya que impidió la formación de exudado purulento, presentó buenos resultados en el cierre del alvéolo, el edema de la mucosa perialveolar y el dolor. Adicionalmente se observó una evolución de la respuesta clínica en menor tiempo.

El uso del liposoma para la remisión de la osteítis alveolar, presentó una mayor regeneración ósea cualitativa (a los 7 días grado 1 y a los 14 días grado 2) y cuantitativa (57,52%), en los hallazgos radiográficos.

El xerogel a base de quitosano como tratamiento para la osteítis alveolar,

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

presentó buenos resultados en los hallazgos clínicos, ya que los animales no desarrollaron supuración y ninguno de los ejemplares biológicos presentó dolor.

En los hallazgos radiográficos, el xerogel tuvo una regeneración ósea cualitativa similar a la del liposoma (grado 1 y grado 2, tanto a los 7 como a los 14 días). Y en la regeneración ósea cuantitativa estuvo en el último lugar (51,90%), con respecto a los otros dos grupos (liposoma y control).

El liposoma de quitosano es más eficiente que el xerogel desde el punto de vista clínico y radiográfico, para el tratamiento de la sintomatología de la osteítis alveolar, por ende es una opción terapéutica alternativa de origen natural y efecto local.

Ambas presentaciones a base de quitosano, resultaron ser efectivas como una opción terapéutica válida para el tratamiento de la osteítis alveolar en ratas Wistar. Efecto terapéutico que podría ser obtenido también en osteítis alveolar en humanos.

**REFERENCIAS**

1. Peñaloza U. Complicaciones post-exodoncia más frecuentes en pacientes de la clínica odontológica de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Revista Médica Basadrina. 2009;3(1):12-15
2. Martín O, Lima M, Zuleta M. Alveolitis. Revisión de la Literatura y Actualización. Rev Cub Estomatol 2001;38(3):176-80
3. Martín O, Paz E, Romero C, Mejías M. Láser Terapéutico en el tratamiento de las Alveolitis. Instituto Superior de Ciencias

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

Médicas. 2009. [Citado 15 de julio de 2010]. Disponible en http://www.monografias.com/trabajos28/laser-Osteítis Alveolar/laser-Osteítis Alveolar.shtml

4. Díaz A, Montero A, González M. Tratamiento de la Alveolitis con extracto Acuoso de Aloe Vera [internet]. Argentina: Hospital Oncológico María Curie [Citado 15 de Julio de 2010]. Disponible en: http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEZFllZpkyDGMXPxfy.php
5. Torres D, Serrera M, Romero M, Infante P, García M, Gutiérrez J. Alveolitis Seca. Actualización de Conceptos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10(1):77-85
6. Contreras M, Lleras M. Uso de la clorhexidina al 0,12% como método preventivo de la osteítis alveolar en pacientes con extracción indicada del tercer molar inferior incluido [tesis]. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología; 2005
7. Marimón M, Corbo M, Cabeza H, Ferro A. Cirugía Ambulatoria con Anestesia Local en el Tratamiento de la Comunicación Buco Sinusal mediata y tardía. Rev Ciencias Médicas. 2008;12(2):70-79
8. Tan N, Hidalgo C, Tan S, Rodríguez G, Fernández N. Tratamiento homeopático vs Alvogyl. Rev AMC. 2008;12(3):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v12n3/amc08308.pdf
9. Nápoles I, Batista X, Rivero O, Díaz S, Fernández N. Incidencia de la Alveolitis. Rev AMC. 2009;13(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200004&lng=en
10. Osorio M. Confección, Validación y aplicación de uma prueba de conocimientos sobre Alveolitis [Tesis]. Ciudad de la

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

Habana: Facultad Estomatología Raúl González Sánchez; 2007

11. Arteagoitia M, DiezM, Barbier L, landa S, Santamaria G, Santamaria J. Antibioterapia sistémica preventiva de la Alveolitis seca en la exodoncia del tercer molar inferior: revisión sistémica. RCOE. 2002;7(6):603-611
12. Martínez R, Mingo P, Giner J, Marqués F. Sultamicilina: estudio de la complicación infecciosa en la exodoncia de terceros molares. RCOE. 2002;7(6):591-597
13. Borges R, Sampayo Y, Menéndez J, Sánchez J, Castro D, Menéndez E. Evaluación de pacientes afectados de Alveolitis: Uso del metronidazol tópico en dosis única. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado el 15 Julio de 2010];11(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_03/p3.html
14. Torres M, Díaz M, Acosta A. La Clorhexidina, bases estructurales y aplicaciones en la estomatología. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado el 15 de Julio de 2010];11(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_08/p8.html
15. Martin O, Ferrales Y, Fernández C. Eficacia de la magnetoterapia en el tratamiento de la Alveolitis. Rev AMC. 2010;1(14). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000100010&lng=es
16. Cruz O, Menéndez S, Martínez M, Clavera T. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la Alveolitis. Rev Cubana de Estomatol. 1997;34(1):21-24
17. Peña A, Martín O. Evaluación del postoperatorio en exodoncias con electroacupuntura vs tratamiento convencional. AMC. 2003 [Citado el 18 Julio 2010];7(5). Disponible en:

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

http://www.amc.sld.cu/amc/2003/v7supl1/700.htm

18. Hernández D, Trujillo B, Brito L, Cuadrado L. Utilización de la terapia floral en la Alveolitis mediante el empleo de los patrones transpersonales. [internet] 2002 [citado el 15 de agosto de 2010]. España. Disponible en: http://www.sedibac.org/temas/tema.alveolitis.pdf
19. Gómez Y, Vilvey L, Sánchez L, Díaz L. Uso de propóleos al 5% en el tratamiento de la Alveolitis. Gaceta Medica Espirituana. 2008;10(1). Disponible en http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.(1)_06/p6.html
20. Jorquera R, Jorquera O, Rivera S. Quitosano: Un material con Propiedades regenerativas y su Aplicación Clínica [internet]. REDOE. 2008 [Citado el 10 de julio de 2010]. Disponible en: http://www.redoe.com/ver.php?id=100
21. Lárez C. Quitina y Quitosano: Materiales del pasado para el presente y el futuro. Rev Avances en Química. 2006;1(2):15-21
22. Marguerite R. Chitin and chitosan: Properties and applications. Progress in Polymer Science. 2006;31(7):603-632
23. Veiga M, Ruiz R. El Quitosano: Usos farmacéuticos y biológicos. Rev OFIL. 2004;14(2):33-42
24. Akman A, Tığlı R, Gümüşderelioğlu M, Nohutcu R. bFGF-loaded HA-chitosan: A promising scaffold for periodontal tissue engineering. J Biomed Mater Res Part A. 2010;92A(3):953-962
25. Yufeng Z, Yining W, Bin S, Xiangrong C. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering [Resumen]. 2006 [Citado el 20 de Julio de2010]

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

26. Park J, Choi S, Moon I, Cho K, Chai J, Kim C. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs [resumen]. J Clin Periodontol. 2003;30(5):443-453
27. Arias F. El proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. 5ta ed. Caracas, Venezuela: Episteme; 2006
28. González J. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. Rev Soc Esp Dolor. 2000;7(5):313-318
29. Ortega A, Roca A, Mico J. Modelos animales de dolor: una visión crítica. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9(7):447-453
30. Rodríguez E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. Acta bioeth. 2007. 13(1): 25-40
31. Molina F. Efecto del Plasma Rico en factores de crecimiento (PRFC) em la regeneración de tejidos blandos y tejido ósseo. Estudio experimental em conejos albinos de Nueva Zelanda [Tesis]. Murcia España. 2008
32. Suárez D. Efectividad del Quitosano en la regeneración Ósea [Tesis]. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología; 2011. [Resultados no publicados]
33. Dias J, Oliveira S, Bosco A, Schweitzer C, Jardim E. Influence of Local Tetracycline on the Microbiota of Alveolar Osteitis in Rats. Braz Dent J. 2008;19(2):119-123
34. Wang X, Ma J, Wang Y, He B. Structural characterization of phosphorylated chitosan and their applications as effective additives of calcium phosphate cements. Biomaterials. 2001;22(16):2247-2255

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

35. Fwu-Long M, Shin-Shing S, Yu-Bey W, Sung-Tao L, Jen-Yeu S, Rong-Nan H. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing [resumen]. Biomaterials. 2001;22(2):165-173
36. Balicka-Ramisz A, Wojtasz-Pajak A, Pilarczyk B, Ramisz A, Laurans L. Antibacterial and antifungal activity of chitosan. ISAH. 2005;2(1):406
37. Bae K, Jun E, Lee S, Paik D, Kim J. Effect of water-soluble reduced chitosan on Streptococcus mutans, plaque regrowth and biofilm vitality [resumen]. Clin Oral Invest. 2006;10(2):102–107
38. Zhao H, Sun G, Miao D. Antibacterial Activity of dental alginate impression materials impregnated with chitosan [resumen]. Progress in Biomedicine. 2008;8(8):1462-1503
39. Espinoza E. Propiedades Físicas y Biológicas de dos tipos de esponjas de Quitosano para su aplicación como biomaterial [tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Odontología; 2007
40. Arancibia R, Tobar N, Fuentes N, Silva D, Tapia C, Smith P, Martínez J. Efecto antiinflamatorio de nanopartículas de quitosano en fibroblastos gingivales humanos. Conferencia IADR; 2011
41. Hiroshi S, Ken-Ichiro S, Takashi M, Yoshinori T. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. Tokyo dent Coll. 2003;44(1):9-16
42. Lárez Cl. Algunos Usos del Quitosano en Sistemas Acuosos. Rev Iberoamericana de Polímeros. 2003;4(2):91-109
43. Senel S, McClure S. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. Advance drug Deliv Rev. 2004;10(56):1467-1480

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

44. Lemus J, Martínez L, Navarro M, Posadas A. Obtención y uso de Quitosano para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón [boletín electrónico]. Guatemala: Universidad Rafael Landivar. [Citado 11 de julio de 2010]. Disponible en http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_07_QUI01.pdf
45. Suphasiriroj W, Yotnuengnit P, Surarit R, Pichyangkura R. The fundamental parameters of chitosan in polymer scaffolds affecting osteoblasts (MC3T3-E1) [resumen]. J Mater Sci: Mater Med. 2008;1(20):209-320

*Recibido: 15/08/2016*
*Aceptado: 20/10/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Articulo Original | Depósito Legal: PPI201102ME3815
M. Murillo y col | ISSN: 2244-8136

# ULTRAESTRUCTURA DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS CON HIDROXIAPATITA: UN ENSAYO PRECLÍNICO PARA LA PROPUESTA DE SU EMPLEO EN DEFECTOS OSEOS PERIODONTALES

**María Murillo [1], Dubraska Suárez[1], Agni Mantilla[1], Gladys Velazco[1], Anajulia González[1].**

1. **Universidad de Los Andes. Facultad de Odontología. Centro de Investigaciones Odontológicas. Mérida, Venezuela**

**Correspondencia**: Od. Msc. Dubraska Suárez. Facultad de Odontología. Edificio del Rectorado. Calle 23, entre Avenidas 2 y 3, Departamento de Investigación, Universidad de Los Andes, Mérida (5101), Venezuela.

**E-mail**: dubraskitasuarez@gmail.com.

## RESUMEN

Al producirse la reabsorción crónica del hueso, es posible que exista una regeneración de tejido autosustentable más efectiva con la utilización de materiales que logren inducir dicho proceso en los tejidos periodontales. Esto ha llevado a los especialistas a recurrir a procedimientos de regeneración tisular y ósea guiada. Investigaciones clínicas y radiográficas, afirman que existe una estimulación tanto en la cicatrización de los tejidos blandos como en la regeneración ósea de alvéolos dentarios, recesiones gingivales y lesiones periodontales, mediante la utilización de plasma rico en plaquetas (PRP) y el

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

plasma rico en fibrina (PRF) de manera individual o combinados con otros materiales de regeneración pero aún es incierto si la combinación PRP o PRF con Hidroxiapatita (Hap) es un combinado bioactivo o si la incorporación de los cristales de Hap rompen las plaquetas, alteran la forma, tamaño o papel del biomaterial. El objetivo de este estudio radica en describir la ultraestructura del PRP y el FRP individualmente y la ultraestructura de ambos, cargados con hidroxiapatita sintética. En esta investigación se utilizó la técnica de observación directa, donde se compararon los datos mediante estadísticas descriptivas y se analizaron ambos biomateriales en Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) y Microscopía Electrónica de Trasmisión (MET). Los resultados mostraron que los concentrados plaquetarios parecen no verse afectados por la incorporación de hidroxiapatita, ambos elementos se unen mostrándose en un andamio caracterizado por fibras entrelazadas, organizadas y acompañados de núcleos de hidroxiapatita. Se concluye que ambos biomateriales combinados con hidroxiapatita mantienen los elementos celulares ultraestructurales primordiales para promover la formación de hueso.

**PALABRAS CLAVE:** Plasma Rico en Fibrina, Plasma Rico en Plaquetas, Hidroxiapatita.

## ULTRA-STRUCTURE OF PLATFORM CONCENTRATES WITH HYDROXYPATITIS: A PRECLINAL TEST FOR THE PROPOSAL OF THEIR EMPLOYMENT IN PERIODONTAL OSELOS DEFECTS

## ABSTRACT

At take place the chronic reabsorption of the bone, it's possible that there be a regeneration of tissue self-sustainable more effective with the use of materials that achieve induce said process in the periodontal tissues. This has moved to the specialists' recourse to procedures of tissue and osseous regeneration guided. Clinics and radiographic investigations, affirm

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

that exist a stimulation as much as the cicatrization of the soft tissues as in the osseous regeneration of dental alveolus, gingival recession and periodontal lesions, using platelet rich plasma (PRP) and fibrin rich plasma (FRP) individually or combined with the other materials of regeneration bus still is uncertain if the combination PRP or FRP with Hydroxyapatite (Hap) is a bioactive combined or if the incorporation of the crystals of Hap break the platelets, alter the shape, size or paper of the biomaterial. The objective of this study resides in describe the ultrastructure of the PRP and the FRP individually and both ultrastructure, charged with synthetic hydroxyapatite. In the research was used the direct observation technic, where compared the data by means of descriptive statistics and analyzed both biomaterials in Scanning Electron Microscopy (SEM) and Transmission Electron Microscopy (TEM). The results show that the platelet concentrates seem to not be affected by the incorporation of hydroxyapatite, both elements join showing in a scaffold characterized by entangled fibers, organized and accompanied of hydroxyapatite nucleus. It concludes that both biomaterials combined with hydroxyapatite maintain the primordial ultrastructural cell elements for promote the bone formation.

**KEY WORDS**: Fibrin Rich Plasma, Platelet Rich Plasma, Hydroxyapatite

## INTRODUCCIÓN

La reabsorción ósea es una consecuencia de la enfermedad periodontal avanzada, siendo la pérdida de inserción y la misma reabsorción lo patognomónico en esta entidad patológica; se puede presentar como defectos óseos horizontales y verticales o angulares. En ocasiones esta pérdida ósea llega a ser tan avanzada que involucra la furca de los dientes multiradiculares, agravando el pronóstico reservado de dichas piezas dentarias. Al producirse la reabsorción crónica del hueso, es posible que exista una regeneración de tejido autosustentable más efectiva con la utilización de

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

materiales que logren inducir dicho proceso en los tejidos periodontales. Para ello, es necesaria la combinación de 3 elementos: células viables, matriz extracelular y sustancias reguladas insolubles (factores de crecimiento), sin dejar de mencionar factores locales influyentes como entorno vascular. La combinación de dichos elementos generará un ambiente apropiado para la regeneración (1).

Dentro de esta gama de biomateriales biocompatibles en la actualidad se prefiere los autólogos conocidos como concentrados plaquetarios, de manera que sean mínimas las posibilidades de que se presenten reacciones alérgicas a dichos biomateriales, el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y la Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) ricos en factores de crecimiento; ambos concentrados se han combinado con hueso autólogo o sustitutos de hueso como la hidroxiapatita (Hap) para que constituyan un soporte celular o andamio que actúe como centro de osificación, estimulando la osteoinducción y osteoconducción para la neoformación ósea, teniendo como ventaja su preparación simplificada y la poca manipulación bioquímica de la sangre.

La ingeniería tisular es un nuevo campo encaminado a la regeneración, reparación o reemplazo bioartificial de tejidos y órganos propios del cuerpo humano. Las técnicas de la ingeniería tisular incluyen el uso de matrices biológicas o aloplásticas reabsorbibles, solas o sembradas con células vivas, para fabricar estructuras tridimensionales que sirvan como material para implantar (2,3).Los andamios usados como biomateriales de implantación en estos defectos periodontales, deben gozar de propiedades biológicas que permitan la bioestimulación del tejido; el plasma rico en plaquetas (PRP) y la fibrina rica en plaquetas (PRF), se comportan como excelentes andamios para el crecimiento celular (4, 5,6).

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

Investigaciones clínicas y radiográficas, afirman que existe una estimulación tanto en la cicatrización de los tejidos blandos como en la regeneración o reparación ósea de alvéolos dentarios, recesiones gingivales y lesiones periodontales, mediante la utilización de PRP y PRF manera individual y combinados con otros materiales de regeneración (7,8,9,10), pero aún es incierto si la combinación PRP o PRF con Hap es un combinado bioactivo o si la incorporación de los cristales de Hap rompen las plaquetas, alteran la forma, tamaño o papel que este biomaterial juega. Es por esta razón, que surge la iniciativa de realizar una investigación, con el fin de describir la ultraestructura de los concentrados plaquetarios (plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas) individualmente y la ultraestructura de estos al incorporarles hidroxiapatita sintética, observados a través de las técnicas de microscopía electrónica de transmisión y de microscopía electrónica de barrido.

## METODOLOGÍA

Se realizó una investigación de tipo descriptivo y diseño de laboratorio o de ambiente creado.

Los elementos que integraron el grupo de estudio fueron 4 preparados: 2 en forma de membrana y 2 en forma de coágulo de diferente espesor; divididos de la siguiente manera:

Grupo A: coágulo de PRP

Grupo B: coágulo de PRP con hidroxiapatita

Grupo C: membrana de FRP

Grupo D: membrana de FRP con hidroxiapatita

## PROCEDIMIENTO

Para la recolección de los datos se llevaron a cabo los siguientes pasos:

*Toma de muestra:* Se realizó en el Laboratorio Integrado de Biología Celular

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

y Molecular (LIBCEM) de la Facultad de Odontología de la ULA. Se le colocó al paciente un torniquete unos centímetros más arriba de la región anticubital, se le realizó la extracción de aproximadamente 10 ml de sangre que luego fueron depositados en 2 tubos de ensayo previamente etiquetados: 1 con citrato sódico al 3,8% (anticoagulante para la obtención de PRP) y 1 sin anticoagulante (para obtener el PRF).

*Obtención del plasma rico en plaquetas:* Este proceso se realizó en una centrífuga digital que la cual cumplía con los parámetros de tiempo y de velocidad adecuados (10 minutos a 2000 rpm).Posterior al centrifugado se separó el plasma en fracciones mediante un pipeteado muy meticuloso: los primeros 0,5 cc correspondieron al plasma pobre en plaquetas (PPP), los siguientes 0,5 cc correspondieron a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica y la fracción del plasma rico en plaquetas se encontró encima de la serie roja. Finalmente, al obtener la muestra del PRP se dividió en cantidades iguales y se depositarán en tubos de estériles eppendorft de 1,5ml donde se procedió a la activación mediante la agregación de las plaquetas con cloruro de calcio al 10%.(11)

Para la incorporación de la hidroxiapatita se combinó la muestra del PRP obtenido con 0,0099 gr de hidroxiapatita revolviendo el líquido hasta obtener una mezcla, se dejó reposar por 8min; hasta que se formó un coágulo para la observación microscópica.

*Obtención del plasma rico en fibrina*: la muestra se llevó a una centrífuga digital que permitió controlar los parámetros de tiempo y velocidad. El tiempo de centrifugado fue de 10 minutos a 2000 rpm. En este proceso, se activó la trombina endógena y se transformó el fibrinógeno en fibrina, obteniéndose un coágulo. Se separó el coágulo obtenido con una pinza, 1 milímetro por debajo de

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

la línea roja permitiendo así obtener una fibrina densa, elástica, suturable, totalmente biocompatible y reabsorbible que podrá ser empleada en numerosas ocasiones como membrana biológica, éste coagulo se dividió en 2 partes y fue moldeado con 2 gasas estériles o 2 portaobjetos hasta lograr una membrana.(12)

Para la incorporación de la hidroxiapatita se le añadio por un lado de la membrana 0.0093 gr de hidroxiapatita, colocando la membrana sobre la misma y así impregnándolo de dicho material.

*Procedimiento de muestras de prp / prf con y sin hap para microscopía electrónica de barrido:**(13)*** Se procedió a fijar las muestras en mezcla 3:3 (formaldehído al 3% + glutaraldehído al 3% en tampón cacodilato 0,1 M, pH 6,3) a 4° C, durante 24 horas mínimo. Posterior a ello se deshidrato con alcohol etílico en concentraciones ascendentes del Alcohol al 50% hasta llegar al 99%.

Se llevó a cabo a desecación de la muestra durante 48 horas y después que la muestra fue desecada se procedió a la metalización de la misma, con carbón, con oro o con ambos. Las muestras fueron observadas en un microscopio electrónico de barrido Hitachi S-2500.

*Procedimiento de muestras de prp / prf con y sin hap para microscopía electrónica de transmisión:(*13) Se procedió a fijar las muestras en mezcla 3:3 (formaldehído al 3% + glutaraldehído al 3% en tampón cacodilato 0,1 M, pH 6,3) a 4° C, durante 24 horas mínimo. Previamente las muestras se seccionaron en segmentos pequeños de aproximadamente 3 mm3. Posteriormente se lavaron las muestras con tampón cacodilato 0,1M y pH 6,3, para luego ser postfijados, durante 18h mínimo en tetraóxido de osmio al 1% preparado en la misma solución tampón. Luego se lavaron en solución tampón y se

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

prosiguió con el proceso de deshidratación e infiltración epoxídica.

Luego de la deshidratación e infiltración epoxídica se dejó la mezcla, a temperatura ambiente, durante un período de 2 a 3h, se colocó el tejido sobre papel de filtro, y se dejó a *temperatura ambiente* durante 5 min aproximadamente. Se colocó en un vial limpio, resina epoxídica recién preparada a 4°C, durante un período de 12 a 18h. Se dispusieron las cápsulas de inclusión con resina recién preparada, eliminando burbujas; el tejido fue colocado sobre papel de filtro y llevado a la Estufa durante 30 segundos.

Las muestras incluidas en resina epoxídica se llevaron a una estufa a 60° C, durante 48h, para garantizar la polimerización de la resina, lo cual permitió realizar cortes gruesos, de 1 a 2 µm de espesor y cortes ultrafinos de 90 nm de espesor, para ser observados con microscopía de luz de alta resolución y microscopía electrónica de transmisión, después de ser contrastados con p-fenil-endiamina y con acetato de uranilo y citrato de plomo, respectivamente. Las secciones fueron realizadas utilizando un Ultramicrotomo Sorvall Porter-Blum MT2-B y observadas a través de un microscopio fotónico Polyvar Reichert Jung, con cámara fotográfica Infinity digitalizada y de un microscopio electrónico de transmisión Hitachi H-7000.

## RESULTADOS

Se observó que la muestra de PRP se caracterizó principalmente por: la presencia de fibrina homogénea abierta y compacta; también se observaron plaquetas adheridas en las diferentes etapas de adhesión y agregación plaquetaria**.** En la *figura 1*, se puede observar *fibrina homogénea abierta (FHA***)** caracterizada por fibras gruesas

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

que se entrelazan entre sí dando aspecto de red, y sobre ellas *fibrina homogénea compacta (FHC)* representada como un tronco de superficie lisa que está constituido por fibras delgadas, ubicado en el centro de la imagen.

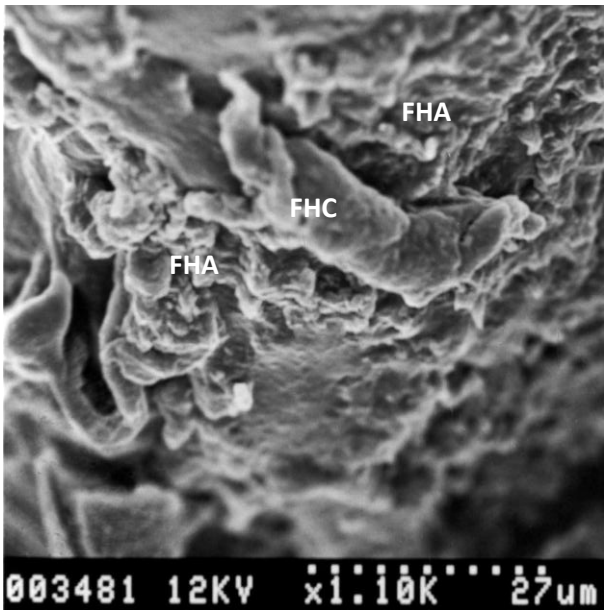



**Figura 1. Microfotografía electrónica de PRP (27 µm) denotándose fibrina homogénea abierta y compacta (FHA y FHC).**

En la *figura 2* se perciben fibras gruesas en forma de red, correspondientes a *fibrina homogénea abierta (FHA)* relacionada con varias estructuras redondas, de bordes definidos, con variación en su tamaño y ubicación, compatible con plaqueta en forma de bola (círculo).

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

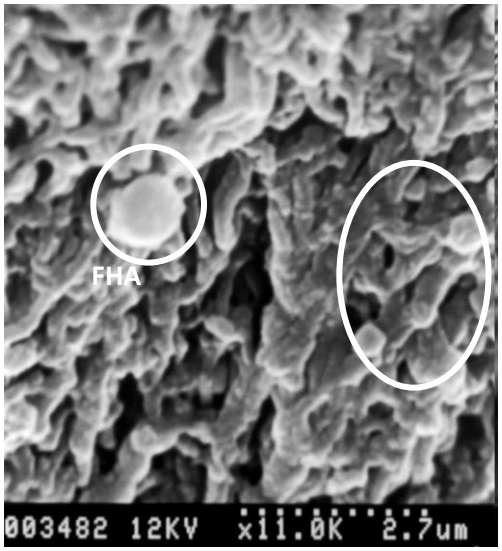



**Figura 2. Microfotografía electrónica de FRP (2,7 µm). Se señala fibrina homogénea abierta y sobre ella plaquetas en forma de bola de diferentes tamaños.**

Las muestras de PRP con Hidroxiapatita se caracterizaron por la presencia de aspectos estructurales como núcleos de hidroxiapatita en masa (imagen brillante, densa, concentrada, en forma granular en gran tamaño), fibrina homogénea abierta, plaquetas en forma de bola y plaquetas en forma de disco. En las microfotografías de la *figura 3* resalta una estructura por ser más densa, granular y de gran tamaño compatible con *hidroxiapatita (círculo)*, se encuentra sobre una superficie lisa de fibras unidas entre sí, indicativa de *fibrina homogénea abierta (FHA)* embebida en matriz que compactó durante el procesado de la muestra.

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

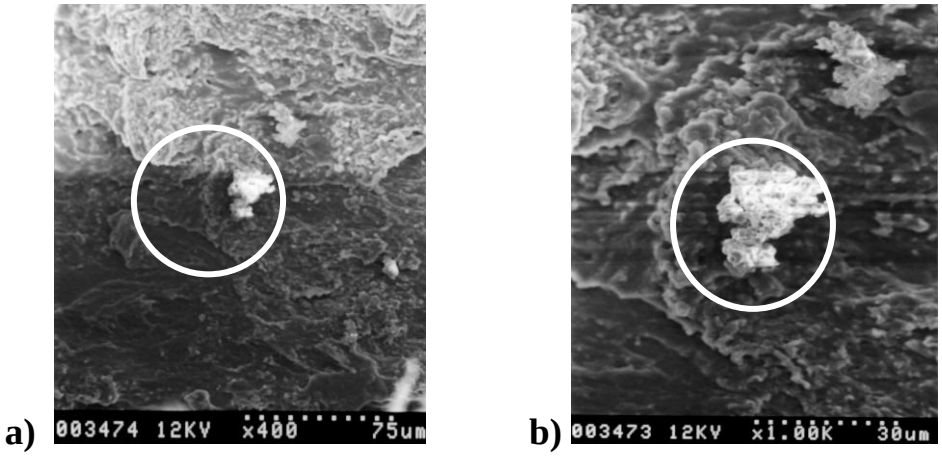
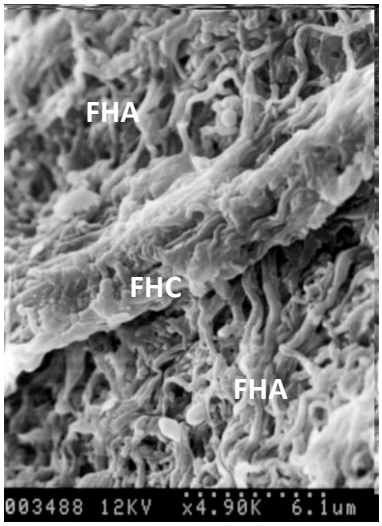



**Figura 3. A) Microfotografía electrónica de PRP con Hidroxiapatita (75 µm). Se observa un grupo de hidroxiapatita (círculo) incluida en una superficie de fibrina homogénea. B) acercamiento para mejor detalle (30 µm).**

Las muestras de FRP con Hidroxiapatita se caracterizaron por la presencia de aspectos estructurales como: hidroxiapatita en masa, fibrina homogénea abierta (FHA), fibrina homogénea compacta (FHC), plaquetas en forma de bola y plaquetas en forma de disco. La figura 4 permite diferenciar los 2 patrones en los que se presenta la fibrina (FHC y FHA) caracterizados por presentarse en forma de red de fibras gruesas y en forma de tronco. La microfotografía electrónica 24 exhibe de manera clara 2 plaquetas que se encuentras relacionadas a esta red de fibrina denominadas plaquetas en forma de bola(A) (B).

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

a) 

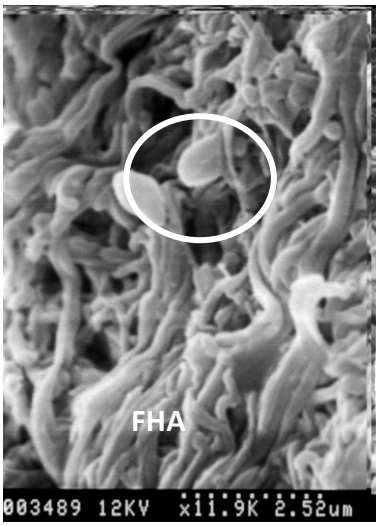

b) 


**Figura 4. Microfotografía electrónica de FRP con Hidroxiapatita. A) Fibrina rica en plaquetas compacta y abierta (6,1 µm). B) acercamiento de la FRP (2.52 µm) detallándose plaquetas en forma de bola.**

Una vez analizadas y descritas las microfotografías electrónicas, los hallazgos fueron resumidos para conocer la frecuencia con la cual aparecieron los componentes de los concentrados plaquetarios. Esta información se presenta en la *Tabla I* que recoge los elementos ultraestructurales que fueron observados en cada una de las muestras estudiadas (PRP, FRP, PRP + Hap y FRP + Hap).

**Tabla I. Frecuencia de elementos ultraestructurales en las muestras estudiadas**

| Muestra Patrón | PRP | FRP | PRP + Hap | FRP + Hap |
|---|---|---|---|---|

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **FHA** | 2 | 2 | 2 | 5 |
| **FHC** | 2 | 1 | 1 | 3 |
| **Plaq. Bola** | 0 | 1 | 2 | 4 |
| **Plaq. Disco** | 1 | 0 | 1 | 0 |
| **Plaq. Adherida** | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Hidroxiapatita Granular** | 0 | 0 | 2 | 1 |
| **Hidroxiapatita en Capa** | 0 | 0 | 0 | 3 |

La compl

FHA fue el elemento ultraestructural que más se repitió en todas las muestras observadas, siendo más frecuente en aquellas que eran la combinación de FRP + Hap y constante en las muestras restantes; por su parte la FHC fue otro patrón que se logró identificar en la mayoría de las microfotografías analizadas, presentándose con mayor frecuencia en las muestras de FRP + Hap, lo que indica que la fibrina en general fue lo más común en las muestras.

En cuanto a la presencia de células, la plaqueta en forma adherida se presentó solo en las muestras de PRP, mientras que la plaqueta en forma de bola se ausentó etamente de esta muestra de PRP y mayormente vistas en las microfotografías que correspondieron a las muestras de FRP + Hap. Las plaquetas en forma de disco fueron elementos únicos de las muestras de PRP, ya sea solo o combinado con Hap. La Hidroxiapatita se presentó de 2 maneras: granular y en forma de capa. Evidentemente la Hap solo podía observarse en las muestras que la contenían, pero en la muestra de PRP + Hap no se observó la hidroxiapatita en capa, siendo esta forma casi exclusiva de la FRP + Hap.

Recibido: 15/08/2016
*Aprobado: 20/11/2016*

## DISCUSIÓN

En el caso particular se esta investigación se analizó la organización ultraestructural de los elementos presentes en cada uno de los concentrados obtenidos y procesados bajo los protocolos descritos. Una vez analizados los resultados se pudo apreciar que en las microfotografías de PRP y FRP ya descritas se encontraron variaciones entre los concentrados plaquetarios en cuanto a la forma y arquitectura de la fibrina como en la presencia de elementos celulares, concordando con el estudio realizado por Lauricella (14) en el 2007, quien afirma que la fibrina evaluada por microscopía electrónica de barrido puede tener características ultraestructurales variables, ya que la red fibrilar no es igual en todos los casos, debido a que por diversas condiciones fisiológicas se manifiestan diferencias en la malla de fibrina, tales como la arquitectura global que puede ser homogénea o heterogénea, se pueden o no cuantificar las ramificaciones y diferenciar los componentes celulares. La fibrina observada presentó una superficie rugosa, de bordes irregulares, organizada en forma de malla o red, con fibras gruesas, esto se asemeja a la descripción dada por investigadores, quienes evidenciaron que la fibrina observada a microscopio de barrido a pesar de haber sido sometidas a diferentes tratamientos de desecación, tiene una forma irregular, fibrilar, gruesa y entrelazada en su totalidad (15).

Las muestras a las cuales se les incorporó hidroxiapatita presentaron mejor organización de las fibras y presencia de elementos celulares aparentemente sin daños estructurales a las plaquetas, lo cual indicaría que esta mezcla de partículas surtirán su efecto en la regeneración del defecto óseo al que será implantado sin disminuir la calidad del concentrado plaquetario, lo que presenta similitud con algunos estudios clínicos donde se comparó y comprobó la eficacia clínica al momento de agregar un material cerámico

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

(Hap) a un defecto óseo, induciendo la formación de hueso nuevo y proporcionando un mejor sustrato para la regeneración ósea.(16,17,18). La fibrina rica en plaquetas, presenta una mejoría en cuanto a la preparación simplificada, sin la manipulación bioquímica de sangre (15, 19, 20) con respecto a los preparados de PRP que posee las mismas propiedades regenerativas y curativas obtenidas de los factores de crecimiento, con una arquitectura más conveniente para un andamiaje lo que permite que sean sostenibles en el tiempo necesario para la remodelación (21,22). En este estudio se observó que la fibrina rica en plaquetas presenta una arquitectura más organizada en sus fibras, también se pudo apreciar la presencia de mayor cantidad de plaquetas en diferentes formas que indican que están cumpliendo una función en la agregación plaquetaria, activando la cascada de coagulación y trabajando en conjunto para que se dé el proceso de regeneración. Con la incorporación de biomateriales, en este caso Hap, se observó cómo se unían o se interponían estos 2 elementos sin afectarse, lo que puede indicar su compenetración para lograr un efecto más rápido y efectivo en la regeneración de tejidos. Todo esto plantea ideas a futuras investigaciones para comprobar desde el punto microscópico y clínico cual concentrado plaquetario sería el más conveniente a utilizar en diferentes defectos periodontales.

Al momento de la observación se detalló que las muestras correspondientes a microscopía electrónica de barrido (MEB) presentaban una mejor nitidez favoreciendo la observación de los concentrados plaquetarios y así identificar claramente cada uno de los componentes que en ellos se presentaba (fibras, plaquetas, matriz celular e hidroxiapatita en los casos que se le había incorporado) a diferencia de las muestras de microscopía electrónica de trasmisión

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

(MET) donde las imágenes no presentaban con claridad los elementos celulares para su identificación. Investigadores realizaron un estudio donde utilizaron diferentes métodos de centrifugación para la observación a MET, concluyendo que una centrifugación excesiva puede alterar los componentes celulares presentes para su observación (23,24). Por lo tanto, se puede decir que una de las variaciones presentadas en esta investigación puede estar asociada al método de centrifugación de las muestras al momento de ser procesadas para la observación de MET, no siendo una doble centrifugación pero si mostrando una diferencia notable tanto en tiempo como en velocidad de la centrífuga utilizada. Mientras que, en otra investigación se utilizó la misma variación tanto en tiempo como en velocidad que se usó en esta investigación y logro observar de forma íntegra, nítida y completa los elementos estructurales (fibrina, plaquetas) (13,23), afirmando que este método de centrifugación es adecuado para procesar muestras que serán observadas bajo técnicas de microscopia electrónica de barrido, protocolo que garantiza que no habrá alteración de la ultraestructuras presentes en los concentrados plaquetarios. En cuanto al proceso de elaboración de las membranas, de PRP y FRP con Hap, algunas ventajas como la facilidad de incorporación de la biocerámica, la sencilla manipulación y la rápida obtención de las muestras son atribuibles a cada presentación física, ya que la incorporación de la Hap se llevó a cabo de diferente manera en ambos casos. En el caso de PRP, la incorporación de la Hap fue sencilla pues solo se necesitaba disponer del peso exacto a incorporar y posteriormente la biocerámica se agregaba al PRP mezclando con delicadeza hasta lograr que se homogenizara. Mientras que para la fibrina, la incorporación del polvo de Hap fue diferente; se aplanó en forma de

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

membrana con una consistencia moldeable que permitiese manejarla fácilmente. Al momento de incorporar la Hidroxiapatita se presionó la membrana sobre un cúmulo de polvo de Hap hasta que ese lado de la fibrina quedase tapizado por estos pequeños cristales.

En referencia a las plaquetas presentes en las muestras analizadas, se observó la presencia de un gran número, ubicadas alrededor de una red densa o un tronco de fibrina, principalmente en las muestras de FRP a las que se les incorporo Hap. Éstas células cumplen un papel importante en la liberación de factores de crecimiento, pues en la observación de los preparados se podría indicar que la presencia de ellas en grandes cantidades ayudará al proceso de regeneración de tejidos, concordando con lo afirmado por Tovar(25) en el 2011 quien afirma que las plaquetas aisladas de sangre periférica contienen un elevado número de factores de crecimiento, que pudieran ser aplicados como coadyuvante en la curación de los tejidos duros y blandos. Por tal razón, se considera que la incorporación de Hap a los concentrados plaquetarios, como es el caso de FRP, donde hay mayor cantidad de plaquetas, el potencial regenerativo será de mayor potencial debido a la presencia de elementos celulares (plaquetas).

Dado que no se evidenció lesión celular en los preparados combinados con Hap tanto en las muestras de PRP como en las de FRP, se estima que el valor del empleo clínico de estos andamios para heridas quirúrgicas, injertos y otras lesiones como promotor de la regeneración de los tejidos y la neoformación ósea sigue reafirmándose desde la perspectiva de la investigación básica pues se trata de biomateriales bioactivos que cumplirían con la función de andamiaje para remodelación adecuada en la neoformación tisular, incluso en lesiones de furca con ausencia de paredes óseas y pudiendo sugerir su uso en el área de periodoncia (25).

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

También es importante recordar el predominio de redes de fibrina homogénea abierta que se observaron en las muestras, principalmente en aquellas muestras de fibrina rica en plaquetas. Éste predominio puede deberse a que en el proceso centrifugación hay una activación de las plaquetas y de fibrinógeno, por la liberación de Factor Crecimiento plaquetario al exterior; además las citocinas leucocitarias quedan progresivamente atrapadas en las redes de fibrina durante la centrifugación y por tanto son liberadas lentamente. Lo que lleva a los autores a considerar el coágulo FRP como un nodo de la organización inmune que trabaja como un andamio de liberación prolongada de factores derivados de plaquetas. Su capacidad de defensa contra las infecciones puede ser muy significativa, por las propiedades quimiotácticas de estas citocinas, así como por su capacidad para facilitar el acceso al sitio de la lesión. (13,22).

## CONCLUSION

Las técnicas de microscopía electrónica empleadas fueron adecuadas para ambos casos, no destacó alguna ventaja de una sobre otra para recomendar su elección a la hora de caracterizar muestras de este tipo. En la Microscopía Electrónica de Barrido se evidenció, que la FRP posee una ultraestructura con fibras robustas y entramadas, que lo hace útil como soporte firme para las células formadoras de tejido óseo, para comenzar el proceso de regeneración. Los concentrados plaquetarios parecen no verse afectados por la incorporación de hidroxiapatita, ambos elementos se unen mostrándose en un andamio caracterizado por fibras entrelazadas, organizadas y acompañados de núcleos de hidroxiapatita, sin ser separadas completamente un elemento del otro. De acuerdo con la configuración observada el PRP y FRP combinados con hidroxiapatita mantienen los elementos celulares ultraestructurales primordiales

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

para promover la formación de hueso en defectos periodontales avanzados.

## REFERENCIAS

1. Oporto G, Fuentes R, Álvarez H, Borie E. Recuperación de la Morfología y Fisiología Maxilo Mandibular: Biomateriales en Regeneración Ósea Int. J. Morphol 2008; 26 (4):853-59.
2. Bello S, Peña J, Estrada L, Fontanilla M. Sustitutos de mucosa oral creados mediante ingeniería tisular: una alternativa para la reconstrucción de defectos de mucosa oral. Revista CES Odontología 2001; 14 (1):55-64.
3. Buckley MJ, Agarwal S, Gassner R. Tissue engineering and dentistry. Clin. Plast, Surg. 1999; 26 (4):657-62.
4. Dohan E, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Lars R,. Everts P. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2012; 13(7): 1131-37.
5. Chang Y, Wu K. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. ELSEVIER Journal of Dental Sciences. 2011; 6 (2):181-188.
6. Alpiste F, Buitrago P, Fuenmayor V, Gil F. Peridontal regeneration in clinical practice. Medine oral patology oral y Cir bucal. 2006; 11 (9): 382- 92.
7. Ahmed, E y Tamer E. Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite

*Recibido: 13/08/2016*
*Aprobado: 20/11/2016*

with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. J Indian Soc Periodontol. 2015; 19(1): 61–65.

8. Nair MB, Varma HK, Menon KV, Shenoy SJ. Reconstruction of goat femur segmental defects using triphasic ceramic-coated hydroxyapatite in combination with autologous cell and platelet-rich plasma. Acta Biomater. 2009; 5(5):1742-55.

9. Durmuslar MC, Alpaslan C, Alpaslan, G, Cakir M. Clinical and radiographic evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite bone graft substitutes in the treatment of intra-bony defects in maxillofacial region. Acta Odontol Scand. 2014; 72 (8):948-53.

10. Ximénez X. Anatomía radicular y su relación con las lesiones de furca. Act odontol. Venez. 2005; 43 (3).

11. Anitua E. The use of plasma'rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Practical procedures & aesthetic dentrity. 2001; 13(6): 487-93. Recuperado el 16 de mayo del 2010 en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11544821

12. Anitua E, Sanchez M, Nurden A, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into a novel applications for platelet-rich fibrin therapies. THRENDS biotechnology. 2006; 24(5); 277-74. Recuperado el 15 de enero de 2012 en http://www.srorthopedics.com/docs/New-insights-into-and-novel-applications-for-platelet-rich-fibrin-therapies.pdf

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

13. Requena, D. Evaluación y comparación in vitro de las características ultraestructurales de fibrina rica en plaquetas (frp) bajo microscopía electrónica en pacientes tratados en el postgrado de cirugía bucal de la UCV. [Tesis].Caracas- Venezuela; Universidad central de Venezuela: Facultad de Odontología; 2012.

14. Lauricella, A. Variabilidad de las redes de fibrina. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2007; 41 (1): 7 – 19

15. Paredes A, Ortega O, Velazco G, González A, Solórzano E. Método de deshidratación para el análisis del plasma rico en fibrina mediante microscopía elctrónica de barrido (MEB). Acta bioclínica. 2015; 5(9).

16. Nacopoulos, C; Dontas, I; Lelova, P; Galanos, A; Vesalas, AM; Raptou, P; Mastoris, M; Chronopoulos, E; Papaioannou, N. Enhancement of bone regeneration with the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft. J Craniofac Surg. 2014; 25(6):2164-68.

17. Pineda,O; De la Portilla, L; Guerrero, F. Regeneración tisular guiada. Revista Nacional de Odontología. 2009; 3(1).

18. Bernales, D; Caride, F; Lewis, A; Lagens, M. Membranas de colágeno polimerizado: consideraciones sobre su uso en técnicas de regeneración tisular y ósea guiadas. Rev. Cubana Invest Biomed. 2004; 23(2).

19. Sharma A**,** Pradeep A**.** Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

Randomized Clinical Trial. Journal of Periodontology. 2011; 82(10):1396-03.

20. Vento, D. Efecto clínico del plasma rico en fibrina (prf) como terapia conjunta a la fase quirúrgica en el tratamiento de la periodontitis crónica. [Tesis]. Perú Universidad Nacional mayor de san marcos: Facultad de odontología; 2015.

21. Dohan D, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane Periodontal. EL SEVIER. 2010; 81 (4):546-55.

22. Kiran N, Mukunda K, Tilak R. Platelet Concentrates: A promising innovation in dentistry review. Journal of Dental Sciences and Research. 2011; 2 (1): 299-303.

23. Meza, J; Castillo, L; Dávila, D; Carrero, A; González, A. Estudio comparativo ultraestructural del plasma rico en plaquetas Obtenido mediante centrifugación individual y doble centrifugación. Rev. Venez Invest Odont IADR 2013; 1 (2): 102-109.

24. García, m; Reyes, m y Gasca, J. La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica. Revista Especializada en Ciencias Químico -Biológicas. 2006; 9 (2): 90.

25. Tovar, J. Aplicación de fibrina rica en plaquetas en la cicatrización y regeneración post-exodoncias dentarias en pacientes con riesgo y con osteonecrosis

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

maxilar inducida por bifosfonatos. [Tesis]. Caracas- Venezuela; Universidad Central de Venezuela: Facultad de Odontología.2011

*Recibido: 13/08/2016*

*Aprobado: 20/11/2016*

ACTA BIOCLINICA
Articulo Original
A. Djabayan y col

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

# EFICACIA DEL GEL CON EXTRACTO DE LAS HOJAS DE *Solanum lycopersicum* COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA PARA LA GINGIVITIS INDUCIDA POR PLACA.

**Andrea Djabayan [1], Gabriela López[1], Susana Arteaga[2], Grecia Méndez [3], Juan Yépez[4] , Pablo Djabayan.[5]**

**1. Odontólogo egresada de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.**

**2. Cátedra de Periodoncia, Escuela de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.**

**3. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.**

**4. Cátedra de Hematología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.**

**5. Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba. Ecuador.**

**Correspondencia:** Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Norte "Edison Riera R". Avda. Antonio José de Sucre Km. 1,5 vía Guano, Riobamba, Ecuador. Teléfono celular: +593 994276477

**Email:** pdjabayan@unach.edu.ec

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**RESUMEN**

La gingivitis ha sido tratada de forma convencional y con medicina natural. La hoja de la planta tomatera se ha utilizado como una alternativa para el tratamiento periodontal, el objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de un gel con extracto de esta planta en el tratamiento de la gingivitis inducida por placa. El grupo de estudio estuvo conformado por 30 pacientes, diagnosticados con gingivitis inducida por placa. La investigación se llevó a cabo en dos (2) etapas: Una etapa farmacológica en la que se preparó el gel con el extracto de la planta y una etapa clínica, en donde se realizó el examen clínico de cada paciente y se aplicaron los tratamientos al grupo experimental y grupo control. Se midió el Índice de O´Leary, el Índice gingival e Índice hemorrágico antes y después a la aplicación de los tratamientos para ambos grupos. Se realizó el análisis de los resultados y se obtuvo para los tres índices medidos valores estadísticamente significativos, lo que permitió concluir que el tratamiento convencional más el gel con extracto de la hoja de la planta tomatera, demostró ser una terapia eficaz para el tratamiento de la gingivitis inducida por placa.

**PALABRAS CLAVE:** Gingivitis, Fitoterapia, Planta tomatera.

## EFFECTIVENESS OF *Solanum lycopersicum* LEAVES EXTRACT GEL AS COMPLEMENT THERAPY FOR PLAQUE INDUCED GINGIVITIS

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**ABSTRACT**

Gingivitis has been treated conventionally and with natural medicine. The leaves of the tomato plant have been used as an alternative periodontal treatment; therefore, the aim of this study was to determine the effectiveness of a gel prepared with the extract of the plant in the treatment of gingivitis induced by dental plaque. The study group was integrated by 30 patients diagnosed with gingivitis induced by dental plaque. The research was developed in two (2) stages: A pharmacology stage, in which was prepared de gel plus the extract of the leaves of tomato plants and a clinical stage, in which a clinical exam was carried out to each patient and treatments were applied to both, experimental and control groups. O´Leary, Gingival and Hemorrhagic indexes were measured before and after treatments application on both groups. The statistic analysis of the results was carried out, and for the three (3) indexes significant values were obtained, therefore, we conclude that the conventional treatment plus the use of the gel containing the extract of the tomato plant showed to be an effective therapy treatment to treat gingivitis induce by dental plaque.

**KEYWORDS: Gingivitis, Phytotherapy, Tomato plant**

## INTRODUCCION

En América latina la medicina popular para el tratamiento de afecciones bucales suele ser el primer recurso de salud y con frecuencia el único al que recurre la población rural y la población de los estratos socioeconómicos con poder adquisitivo bajo de las áreas urbanas (1). La gingivitis es una enfermedad que se encuentra presente en la mayoría de la población y su tratamiento persigue disminuir la inflamación presente, la cual se encuentra íntimamente relacionada a la presencia de placa dental y por ende a una mala higiene bucal. Para eliminar los irritantes locales que provocan el desarrollo de la gingivitis, se usa convencionalmente la tartrectomía, la profilaxis y una técnica correcta de

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

cepillado y los métodos químicos conocidos como enjuagues bucales, con capacidad bacteriostática y bactericida (2), entre los que se puede encontrar: La Clorhexidina al 0,12%, el Listerine®, el Triclosán®, la Hexetidina, entre otros (3). En la literatura científica, hay reportes que indican la importancia de la medicina ancestral no convencional o natural en los que se utilizaron a las plantas medicinales para el tratamiento de las afecciones en la cavidad bucal. Villalobos et al en el año 2001 realizaron un estudio en el que utilizaron un enjuague bucal a base de *Aloe vera* (sábila) al 50% de concentración y reportaron que en el grupo experimental una disminución significativa en la cantidad de placa bacteriana e inflamación gingival con relación al valor promedio inicial, mientras que en el grupo control el valor promedio para los índices permaneció más o menos constante (4). Un caso clínico reportado en la Unidad de Terapia Integral José Piñeros Corpas de la Clínica Corpas ubicada en Bogotá-Colombia y que fue publicado en Terapéutica clínica en medicina social en el año 2000, relata el empleo de la planta de tomatera (*Solanum lycopersicum*) como terapia coadyuvante con efectos terapéuticos antiinflamatorios, analgésicos, antisépticos y antibióticos (5). Volák y Stedola en su libro Plantas Medicinales indica que: "La planta tomatera contiene compuestos básicos orgánicos farmacológicamente activos, que le confieren características básicas de uso terapéutico (6).

Con la finalidad de establecer el uso de la planta tomatera (*Lycopersicum esculentum*) para tratar de manera ancestral y tradicional las afecciones de la mucosa bucal, se realizó un estudio para lo cual se aplicó una encuesta semiestructurada en el año 2004, El estudio reportó que el 51,2 % de los encuestados la había usado principalmente para el manejo de inflamaciones bucales (83,9 %). La parte de la planta más empleada es la hoja (94,4 %) para la realización de enjuagues bucales (97,01%) (7). Díaz en 2005 realizó un estudio de tipo experimental *in vitro* en donde determinó la actividad antibacteriana del aceite esencial de la planta *Minthostachys mollis* (Muña) frente a *Streptococcus mutans*,

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

*Lactobacilluys sp., Fusobacterium nucleatum, Actinobacillus actinoyicetencomitans y Actinomyces sp.*, concluyendo que la *Minthostachys mollis* tiene acción antibacteriana frente a las cinco especies bacterianas estudiadas (8). Daher et al en el año 2006, realizaron un estudio utilizando un gel con extracto de *Punica granatum Linn* (granada) para la eliminación de la placa gingival, concluyeron que el gel con extracto de *Punica granatum Linn* no es eficiente en la prevención de la formación de la placa supragingival y gingivitis (9).

En el año 2007, De Oliveira et al, realizaron un ensayo para evaluar el efecto del dentífrico con *Aloe vera* al 10% en la reducción de placa y gingivitis, concluyen indicando que el dentífrico no mostró un efecto adicional sobre el control de placa y gingivitis en comparación con la pasta fluorizada (10). Amrutesh et al en el año 2010, publicaron un ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de una crema dental con hierbas recomendadas en la medicina Ayurdeva indú en comparación a crema dental fluorizada, concluyen indicando que el dentífrico con hierbas son tan efectiva y seguras como las cremas dentales fluorizadas pero no superiores a ellas en el manejo y prevención de la placa dental (11). Siendo la gingivitis el problema periodontal de mayor prevalencia en la población, Valenzuela et al en el 2011 reportaron que el usos de la *Salvia officinalis* en disminución del índice gingival modificado (IG) fue efectivo en la disminución de este índice tanto en su forma de colutorio como de dentífrico (12). De igual manera, Gaete et al en 2012 evaluaron la efectividad de colutorio de *Chamaemelum nobile* (Manzanilla), comparado con un placebo y Clorhexidina al 0,12%, obteniendo resultados estadísticamente significativos y concluyen afirmando que el colutorio de manzanilla es efectivo en la reducción de la inflamación gingival comparada con el placebo y la clorhexidina (13). Saavedra et al en 2014 evaluaron la actividad antibacteriana del *Aloe vera* con la finalidad de determinar el efecto sobre el *Streptococcus mutans*, concluyen indicando que los extractos no demostraron actividad inhibitoria sobre la cepa bacteriana ensayada (14).

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

En 2015 Infantes y Millones realizaron un estudio para comprobar la efectividad antimicrobiana del propóleos frente a bacterias periodontopatógenas, ellos concluyen que la solución etanólica de propóleos tiene una buena actividad antimicrobiana frente a microorganismos involucrados en la enfermedad periodontal y recomiendan su uso (15).

Las propiedades terapéuticas del tomate ha sido estudiada, pero muy pocos estudios clínicos sobre el uso de la planta tomatera como tratamiento de la gingivitis han sido reportados. En tal sentido, se determinó la eficacia de un gel que contenía el extracto de la hoja de la planta tomatera para el tratamiento complementario de la gingivitis, aplicado a un grupo de pacientes que asistieron a la consulta de la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela.

## METODOLOGÍA

El trabajo de investigación fue de tipo experimental, longitudinal y prospectivo, que estudió el efecto de un extracto elaborado con hoja de la planta tomatera sobre el control y evolución de la gingivitis y valoró los cambios clínicos que se presentaron en los pacientes luego de la aplicación del tratamiento tanto convencional como del convencional más el complementario a los 8, 15 y 30 días. La población de estudio fue el universo de pacientes que acudieron a la consulta en la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes y la muestra no probabilística estuvo constituida por 30 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 45 años de ambos géneros, que presentaron gingivitis inducida por la placa dental; fueron divididos, 15 formaron el grupo control y 15 el grupo experimental, estos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que fueron establecidos para formar parte de la investigación. Los criterios de inclusión fueron: Aceptación de las condiciones de la investigación mediante consentimiento informado de manera voluntaria y presencia de gingivitis inducida por placa. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con enfermedades o compromisos

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

sistémicos de algún tipo. Pacientes que recibían terapia farmacológica. Pacientes con periodontitis. Pacientes en lactancia o gestación. Pacientes con dificultades o incapacidad motora. Pacientes con hábito tabáquico o chimóicos. La evolución de la gingivitis, fue medida por los índices O'Leary, Gingival y Hemorrágico, el tratamiento aplicado consistió en la realización de una tartrectomía para el grupo control y una tartrectomía más la terapia complementaria de un gel con extracto de la planta tomatera para el grupo experimental. La observación clínica y la recolección de datos fue utilizada como técnicas para el registro sistemático, válido y confiable de las características de la encía de los pacientes, mediante el uso de una ficha clínica odontológica para cada paciente que permitió la obtención de los índices hemorrágico, gingival, de O'Leary y del periodonto-diagrama, registrando la característica inicial de la gingivitis en los pacientes y los cambios que se presentaron luego de aplicado el tratamiento con el paso del tiempo establecido. El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en dos (2) fases: una fase farmacéutica, en donde se realizó la preparación, gelificación y envasado de extracto acuoso de la hoja de la planta tomatera; y una fase clínica en donde se le realizó la aplicación del gel a los pacientes seleccionados con gingivitis inducida por placa. La muestra de la planta tomatera fue recolectada en la Hacienda El Socorro, en el Manzano Alto, carretera principal, vía Jají del Estado Mérida-Venezuela. Para la identificación taxonómica, la muestra botánica testigo de la planta tomatera, fue registrada en el herbario "Dr. Luís Ruiz Terán" (MERF) de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, con el número de identificación 01, recolectada por la Odontólogo Andrea Djabayan y verificada como *Solanum lycopersicum* por el Ingeniero Forestal Juan Carmona botánico taxonomista.

**Fase Farmacéutica**

**Materiales e instrumentos:** Licuadora convencional, tejido de nylon fino, centrífuga, recipientes plásticos, tubos de

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Eppendorf, plancha de agitación magnética, vasos de precipitado, filtros de Millipore, saborizante artificial de naranja, campana de flujo laminar, jeringas de 10 ml estériles y bolsas estériles de Defend.

**Métodos**

1. **Preparación de la Solución Salina Fisiológica**

Se disolvieron 8,5 gr de cloruro de sodio grado reactivo en 1 L de agua destilada para preparar una solución de cloruro de sodio al 0,85 %.

2. **Preparación de hojas de la plata tomatera**

Una vez obtenidas las hojas de la planta tomatera seleccionadas se realizó la limpieza de contaminantes, como organismos asociados, utilizando agua corriente y posteriormente se realizó un último lavado con agua destilada.

3. **Método de extracción**

**Disrupción mecánica utilizando licuadora convencional:**

150 gr de las hojas de la planta tomatera, limpias de todo contaminante fueron licuadas, utilizando una licuadora convencional (Osterizer Classic, modelo 465120), con 250 ml de solución salina fisiológica, (ver Fig.1 1A). Las hojas una vez homogeneizadas se filtraron a través de un tejido de nylon fino con la finalidad de eliminar partículas grandes, medianas y pequeñas, (ver Fig 1 1B). Luego el filtrado fue colocado en tubos de Eppendorf de 50 ml de fondo cónico, (ver Fig.1 1C) y finalmente centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos utilizando una centrífuga (Model HN-S Centrifugue/Internacional equipment company Needham Heights, Mass. 02194 USA), con la finalidad de eliminar las partículas microscópicas y obtener el sobrenadante, (ver Fig.1 1D).

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

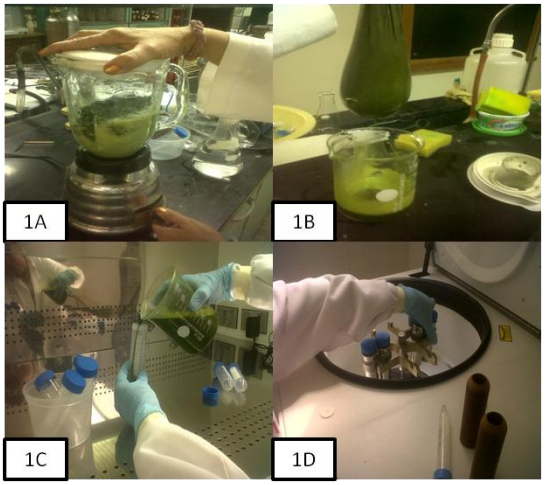



**Figura 1. Método de Extracción. 1A. Disrupción mecánica de las hojas de la planta tomatera utilizando una licuadora convencional (Osterizer Classic, modelo 465120). 1B. Filtrado del extracto de las hojas de la planta tomatera utilizando tejido de nylon fino. 1C. Colocación del filtrado del extracto en tubos de Eppendorf de 50mL. 1D. Colocación de los tubos de Eppendorf con el extracto en la centrífuga.**

## 4. Filtrado del extracto acuoso, selección del gel y envasado del gel más extracto

En campana de flujo laminar se procedió a tomar el sobrenadante del extracto acuoso usando una jeringa de 5ml, (ver Fig.2 2A); se realizó el proceso de filtración del sobrenadante utilizando filtros de Millipore, para garantizar la esterilidad de la solución, hasta la obtención de 10 ml de extracto, (ver Fig.2 2B). obtenidos los 10 ml del extracto bajo una campana de flujo laminar, (ver Fig.2 2C), se mezclaron con 200 gr del gel de metilcelulosa (ver Fig.2 2D) y se añadieron 20 gotas de saborizante artificial de naranja, (Fig.2 2E). Luego se colocaron en jeringas de 10 ml estériles que fueron rotuladas y empaquetas individualmente en bolsas estériles de Defend 3 ½ "x 10" ® (ver Fig.2 2F). Luego fueron conservadas en el refrigerador a 4ºC hasta su aplicación.

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

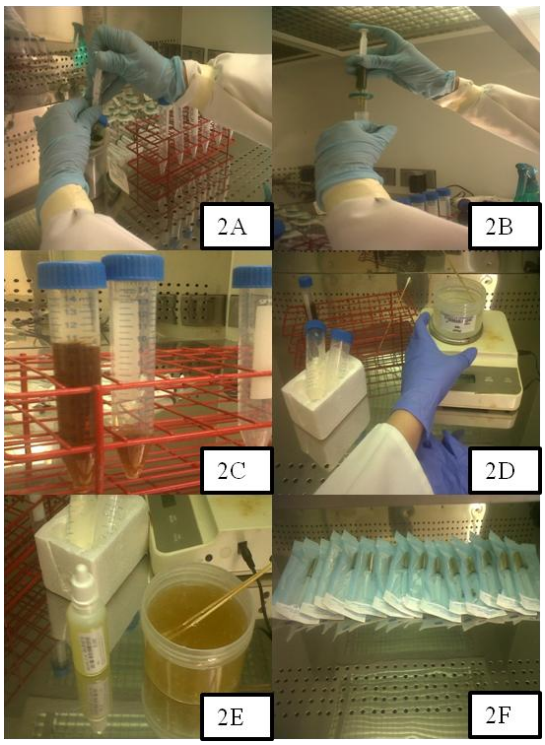



**Figura 2. Filtrado del extracto acuoso, selección del gel y envasado del gel más extracto. 2A. Colección del sobrenadante del extracto acuoso con jeringa de 5ml. 2B. Filtrado del extracto acuoso con filtros de Millipore. 2C. Extracto acuoso de la hoja de la planta tomatera 2D. Gel de metilcelulosa. 2E. Mezcla del gel de metilcelulosa con el extracto acuoso de la hoja de la planta tomatera y el saborizante artificial de naranja. 2F. Gel con el extracto de la hoja de la planta tomatera ya empaquetado.**

## Fase Clínica

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

**Materiales e instrumentos:** Espejos bucales, pinzas algodoneras, gazas, tartrectomos, vasos dappen, copas y cepillos para micromotor, micromotor, pasta profiláctica, piedra pomex, fichas clínicas y autoclave.

## Métodos

1. Seleccionados los 30 pacientes en la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología ULA, se procedió a la distribución de los grupos experimental y control de manera aleatoria.

2. Se les realizó el examen clínico a cada paciente, para diagnosticar la enfermedad. Luego se procedió a la ejecución de la terapia convencional a cada paciente, constituida por tartrectomía y profilaxis, tanto del grupo control como del grupo experimental.

3. Habiendo realizado en tratamiento convencional, a los pacientes del

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

grupo experimental se les colocó solución fisiológica para limpiar la cavidad bucal y se seco la zona de las encías con gasas y se procedió a la aplicación del gel por espacio de 5 minutos. Posterior a esto, se les indicó a todos los pacientes que debían mantener una buena higiene oral, utilizando una buena técnica de cepillado (la cuál fue demostrada a cada uno de los pacientes) y el uso de hilo dental.

4. Se realizaron citas controles a los 8, 15 y 30 días; las cuales fueron registradas en las fichas clínicas de cada paciente de ambos grupos, indicando los Índices de O´Leary, Hemorrágico por la técnica de sondaje y Gingival. Se procedió a registrar los datos obtenidos como valores en tablas y figuras para la evaluación de los resultados su discusión y recomendaciones.

**Aspectos bioéticos**

Cumpliendo las normas y estatutos de la Universidad de Los Andes, respetando los derechos de los pacientes, se utilizó un formato específico para el consentimiento informado, el cual fue debidamente aceptado y firmado por cada paciente en la primera cita, quienes aceptaron la intervención odontológica en forma libre, voluntaria y conscientes de la naturaleza de la intervención con sus riesgos y beneficios (16).

**Análisis estadístico de los resultados (datos)**

Se empleó la estadística descriptiva para las variables estudiadas, utilizando la Prueba T y Prueba de Correlación de Pearson para evaluar los resultados obtenidos en los pacientes con gingivitis previo y posterior al tratamiento. Para la comparación de datos obtenidos, se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences or Statistical Product and Service Solutions) versión 15.0, aplicando la prueba de Correlación de Pearson para los índices Gingival y O`Leary y la Prueba T en los índices Gingival, Hemorrágico y de O`Leary (17).

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

## RESULTADOS

El Índice Hemorrágico, por medio de la técnica del sondaje, mostró en la primera cita que en el grupo control 15 pacientes presentaron sangrado durante el sondaje. (100%). Luego de la aplicación del En el grupo experimental, se observó en la primera cita que 13 de los pacientes presentaron hemorragia durante el sondaje (86,66%), 1 paciente presentó ausencia de sangrado (6,66% ) y 1 paciente presentó hemorragia durante y después del sondaje (6,66%). Luego de la aplicación del tratamiento, en la última cita, se observó que los 15 pacientes presentaron ausencia de hemorragia (100%), (Ver Figura 3).

tratamiento convencional, en la última cita se observó en 11 pacientes un descenso del índice (73,33%) mientras que 4 de ellos presentaron hemorragia durante y después del sondaje (26,66%).

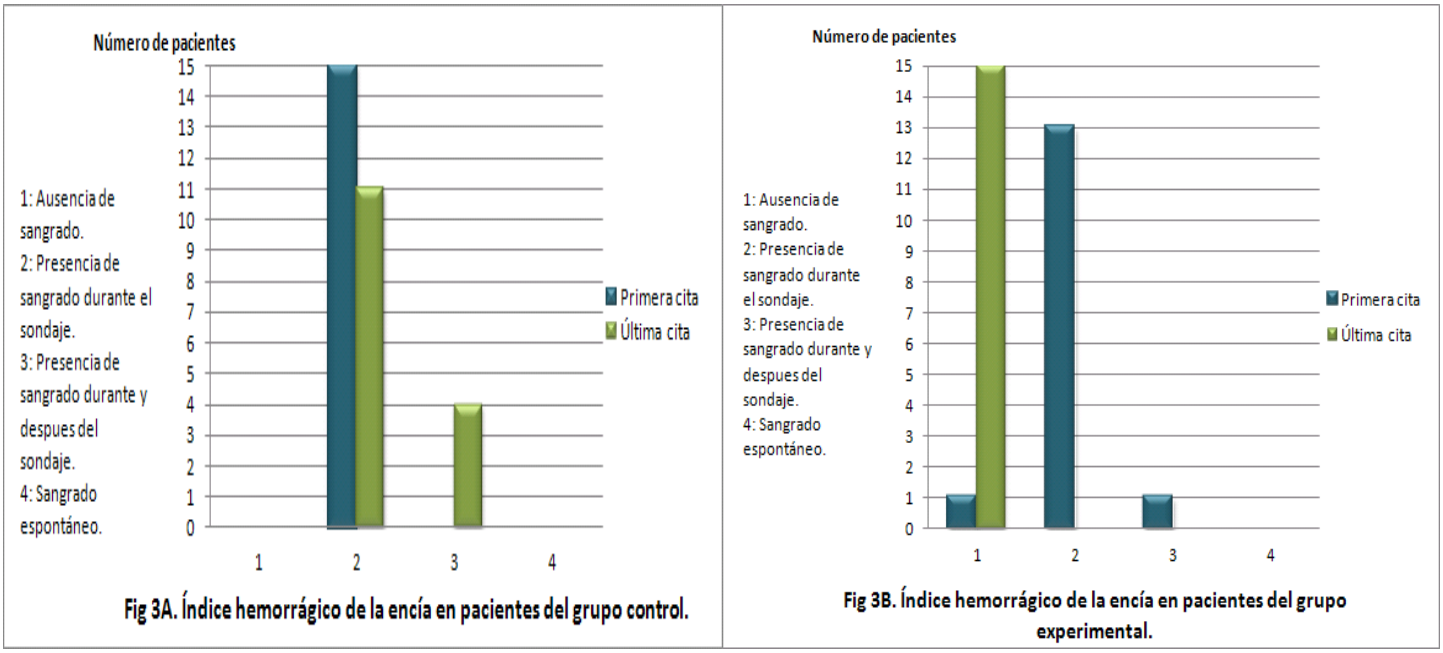



**Figura 3. Índice Hemorrágico por medio de la técnica de sondaje. 3A. Índice hemorrágico de la encía en pacientes del grupo control. 3B. Índice hemorrágico de la encía en pacientes del grupo experimental.**

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**Tabla 1. Prueba T, estadísticas del Índice hemorrágico entre grupos control y experimental.**

| | | Cita 1 Hemorr control | Cita 2 Hemorr control | Cita 3 Hemorr control | Cita 4 Hemorr control | Cita 1 Hemor experi | Cita 2 Hemorr experi | Cita 3 Hemorr experi | Cita 4 Hemorr experi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nº | Válidos | 480 | 480 | 480 | 480 | 480 | 480 | 480 | 480 |
| | Perdidos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Media** | | **,5625** | **,4083** | **,3625** | **,3646** | **,1458** | **,0521** | **,0188** | **,0000** |
| Error típ. de la media | | ,02672 | ,02396 | ,02196 | ,02315 | ,01767 | ,01015 | ,00620 | ,00000 |
| Mediana | | 1,0000 | ,0000 | ,0000 | ,0000 | ,0000 | ,0000 | ,0000 | ,0000 |
| Moda | | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Desv. típ. | | ,58536 | ,52489 | ,48122 | ,50715 | ,38714 | ,22243 | ,13578 | ,00000 |
| Varianza | | ,343 | ,276 | ,232 | ,257 | ,150 | ,049 | ,018 | ,000 |
| Rango | | 2,00 | 2,00 | 1,00 | 2,00 | 2,00 | 1,00 | 1,00 | ,00 |
| Mínimo | | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 |
| Máximo | | 2,00 | 2,00 | 1,00 | 2,00 | 2,00 | 1,00 | 1,00 | ,00 |
| Suma | | 270,00 | 196,00 | 174,00 | 175,00 | 70,00 | 25,00 | 9,00 | ,00 |

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

hemorrágico de la encía en pacientes del grupo control. 3B. Índice hemorrágico de la encía en pacientes del grupo experimental. En el Índice Gingival se observó que el grupo control en la primera cita un total de 10 pacientes presentaron una inflamación moderada de las encías, (66,66%) y 5 pacientes una inflamación leve (33,33%). Luego del tratamiento convencional se observó un total de 5 pacientes con inflamación moderada de las encías (33,33%) y 10 pacientes con inflamación leve (66,66%). Este resultado indica una disminución de la inflamación de moderada a leve en las encías de un 33,33% de los pacientes. En el grupo experimental, se observó en la primera cita que 14 de los pacientes presentaron una inflamación leve (93,33%) y 1 paciente presentó inflamación moderada (6,66%). Luego de la aplicación del tratamiento, en la última cita, se observó una ausencia de la inflamación en 5 de lo pacientes (6,66%) mientras que en 10 de los pacientes se mantuvo la inflamación como leve (66,66%) (Ver Figura 4).

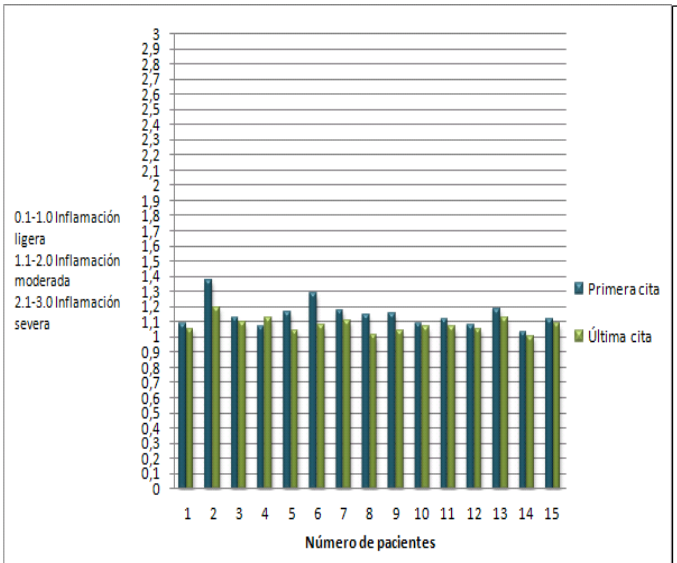



Fig. 4A. Índice gingival de la encía en pacientes del grupo control.

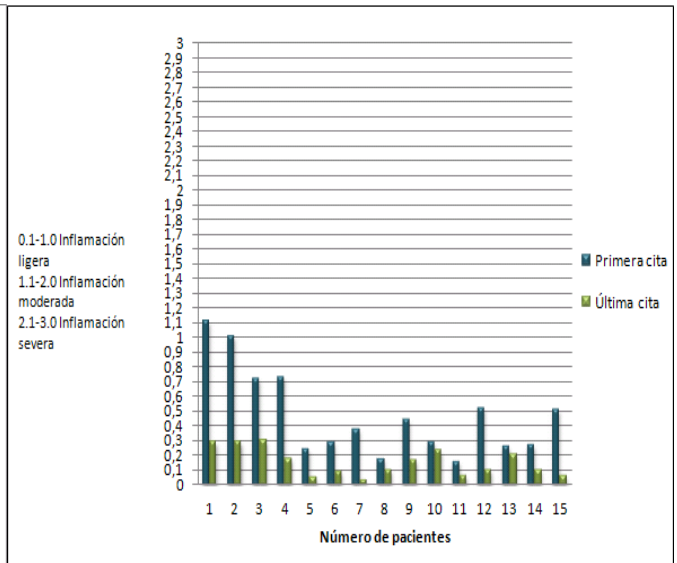



Fig. 4B Índice gingival de la encía en pacientes del grupo experimental.

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**Figura 4. Índice Gingival. 4A. Índice gingival de la encía en pacientes del grupo control. 4B. Índice gingival de la encía en pacientes del grupo experimental.**

El análisis estadístico mostró una diferencia estadísticamente significativa en los resultados obtenidos en las citas 1, 2, 3 y 4 de ambos grupos con una $p<0.05$. A pesar de que no existió correlación estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo experimental, se observó en el grupo control, que a medida que aumentan las citas hay correlación de Pearson (r) positiva moderada, es decir, estadísticamente significativa con una $p<0,05$ (bilateral). Similar resultado se observó en el grupo experimental con una significancia estadísticamente mayor, en donde la correlación de Pearson (r) positiva es alta, con una $p<0,01$ (bilateral); lo que indicó que el tratamiento mecánico mas el complementario a medida que pasan los días y hasta la última cita resultó ser mejor y de mayor beneficio para el paciente. El Índice de O´Leary, en la primera cita que el grupo control presentó un valor promedio 72,9% de placa dental y luego del tratamiento, en la última cita un valor promedio de 39,5% de placa dental, una reducción 33,4% de la placa dental entre la primera y la última cita. El grupo experimental, presentó en la primera cita un valor promedio de placa dental de 45,9% y luego de la aplicación del tratamiento, en la última cita, un valor de placa dental de 15,8%, lo que representa una reducción de la placa dental del 30,1%. (Ver Figura 5).

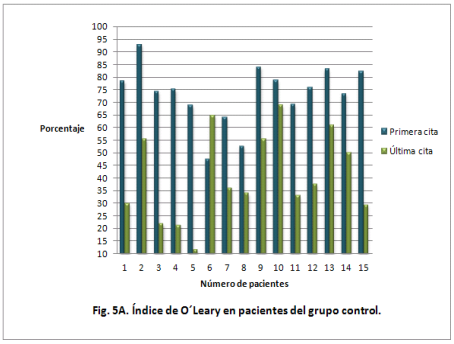


Fig. 5A. Índice de O'Leary en pacientes del grupo control.

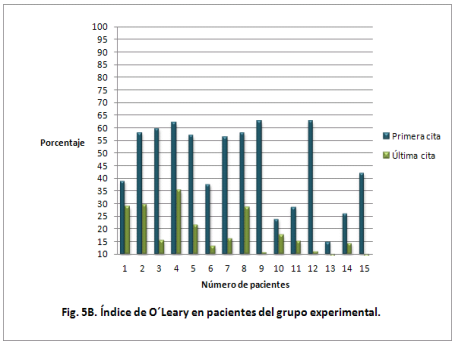


Fig. 5B. Índice de O'Leary en pacientes del grupo experimental.

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**Figura 5. Presencia de Placa Dental. Índice de O´Leary. 5A. Índice de O´Leary en pacientes del grupo control. 5B. Índice de O´Leary en pacientes del grupo control experimental.**

El análisis estadístico reveló una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos en las citas 1, 2, 3 y 4 de ambos grupos con una $p<0.05$, siendo mejor en el grupo experimental. Sin embargo, no existió correlación estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo experimental. En el grupo control se observó que el efecto comienzan en las primeras dos citas con una correlación estadísticamente significativa y una $p< 0,05$ (bilateral); siendo mas notorio a partir de las citas 3 y 4, con una correlación de Pearson (r) positiva alta de 0,840 y una $p<0,01$ (bilateral). En el grupo experimental se observó una correlación Pearson (r) positiva entre las citas pero no entre las citas 1 y 4, con una correlación de Pearson (r) positiva muy alta de 0,925 con una $p<0,01$ (bilateral). Por lo que, el efecto del tratamiento convencional mas el complementario, reduce mas rápidamente la placa respecto del tratamiento convencional aplicado al grupo control.

## DISCUSIÓN

La literatura científica expresa que la terapia convencional mecánica es efectiva como tratamiento para las enfermedades periodontales. Autores como Newman et al en 2004 (18) y Lindhe et al en 2009 (19) describen estas técnicas. Otros autores como Cañigueral han estudiado el uso de la Fitoterapia para el tratamiento de diversas enfermedades como una terapia complementaria (20).

En la literatura no se encontraron estudios clínicos donde utilizara la hoja de la planta tomatera como terapia complementaria para el tratamiento de afecciones de la cavidad bucal, sin embargo, Sarrazola et al en 2006 indicaron que la población la utiliza y que la hoja de la planta presenta propiedades analgésicas y antiinflamatorias lo que correlaciona positivamente con los resultados encontrados en nuestra investigación (7). Nuestro estudio arrojó resultados similares a los reportados por Villalobos *et al* en 2001 (6), quienes usaron un enjuague bucal a base de *Aloe*

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

*vera* para tratar la placa bacteriana y la inflamación gingival, con una reducción significativa, más pronta y efectiva en los pacientes del grupo experimental. De igual manera, coinciden con los obtenidos por Robaina et al en 2007, quienes utilizaron un extracto acuoso a base de Vimang para el tratamiento de la gingivitis ulceronecrotizante aguda, en el que obtuvieron una mejoría en la totalidad de los pacientes sin presentar reacciones adversas (21). Coinciden también con los obtenidos por González et al en 1999 (10), ellos utilizaron el extracto de la planta sanguinaria mexicana (*Polygonum aviculare L.*) para el tratamiento de la gingivitis, con una disminución significativa de la gingivitis y de la hemorragia en su totalidad luego del tratamiento complementario. Nuestros resultados muestran que la inflamación gingival y la hemorragia se redujo significativamente en los dos grupos estudiados, sin embargo, en el grupo experimental la reducción de la gingivitis fue mucho más rápida y pronta e incluso, 5 pacientes presentaron una encía normal en la última cita. Por consiguiente, concluimos que el gel con extracto de la hoja de la planta tomatera posee un potente efecto antihemorrágico y antiinflamatorio, en el tratamiento de la gingivitis. Sin embargo, la reducción de la placa dental, no mostró diferencia entre los grupos estudiados y la misma fue del 30% aproximadamente. Recomendamos realizar futuros estudios para evaluar la propiedad analgésica, acción antibiótica, caracterización del principio activo y toxicidad de la hoja de la planta tomatera ***(Solanum lycopersicum)***.

## AGRADECIMIENTOS

A la Hacienda El Socorro, Manzano Alto, vía Jají Estado Mérida-Venezuela, por permitirnos recolectar las hojas de la planta tomatera. Al Ingeniero Forestal Juan Carmona del Herbario “Dr. Luís Ruiz Terán” (MERF), Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, por la identificación taxonómica de la muestra botánica de la planta utilizada. Al Laboratorio de Bioquímica General de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, por su valiosa

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

colaboración en la preparación del gel utilizado con extracto de la planta tomatera. A la Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes por el apoyo prestado en su consulta. A los pacientes que participaron voluntariamente en el estudio, por su puntual asistencia a las consultas y por el cumplimiento de las indicaciones dadas.

## REFERENCIAS

**1.** Misrachi LC, Sáez SM.. Cultura popular en relación a la salud bucal en sectores urbanos marginales. Enfoques en atención primaria. 1990; 5(1):13-4.

**2.** Binney A, Aday M, Newcombe B.. The Plaque Removal Effects Single Risings and Brushings. J. Clinical Periodontology. 1993; 64:181-185.

**3**. De Rojas E, Santos FJ, Alemany A.. Colutorios para el control de placa y Gingivitis basados en la evidencia científica. RCOE. 2005; 10(4):445-452.

**4.** Villalobos O, Salazar R, Ramírez G. Efecto de un enjuague compuesto de *Aloe vera* en la placa bacteriana e inflamación gingival. Acta Odontol Venez. 2001; 39 (2).

**5.** Unidad de Terapia Integral "José Piñeros Corpas". Información etnobotánica y casuística clínica. Terapéutica clínica en medicina social 2000; (36):2-3.

**6.** Volák J, Stedola J.. Plantas medicinales. 4 ed. Madrid: Susaeta; 1992.

**7.** Sarrazola AM, Martínez E, Agudelo AA, Alzate M, Arango LC, Aristizábal M, Morillo JP.. Prácticas sociales asociadas con el uso de la planta de tomatera en afecciones bucales en un grupo de adultos, 2004. Rev Cubana Estomatol. 2006; 43( 2).

**8.** Díaz K.. Determinación de la actividad antibacteriana "in vitro" de *Minthostachys mollis Griseb* (muña) frente a bacterias orales de importancia estomatológica. Tesis Doctoral. Facultad

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

de Odontología, Universidad Nacional de San Marcos, Lima – Perú 2005.

**9.** Daher A, Lemos J, Da Silva S, Leda T, Morais O. Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum Linn* extract. J Appl Oral Sci. 2006; 4(3):162-166.

**10.** De Oliveira SM, Torres TC, Pereira SL, Mota OM, Carlos MX. Effect of a dentifrice containing Aloe vera on plaque and gingivitis control. A double-blind clinical study in humans. J Appl Oral Sci. 2008; 16(4):293-296.

**11.** Amrutesh S, Malini J, Tandur P, Patki P. Clinical evaluation of a novel herbal dental cream in plaque formation: a double blind, randomized, controlled clinical trial. J Exp Pharmacol. 2010; 2:105–109.

**12.** Valenzuela R, Ibieta C y Narváez CG. Efectividad del uso tópico de *Salvia officinalis* en la disminución del índice gingival en sujetos con gingivitis. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. 2011; 4(3): 110-113.

**13.** Gaete M., Oliva P. Efectividad del Colutorio de Manzanilla Comparado con Placebo y Clorhexidina en Pacientes con Gingivitis entre 19 y 25 Años: Ensayo Clínico Controlado. Int. J. Odontostomat. 2012; 6(2):151-156.

**14.** Saavedra M, Salazar M, Jiménez JM, Quiñonez B, Salas EJ, y Urdaneta LE.. Evaluación *in vitro* del efecto de extractos de *Aloe vera* sobre *Streptococcus mutans*. Act Biocl. 2014; 4(8):4-19.

**15** Infantes, R., Millones, P. Efectividad antimicrobiana del propóleos frente a bacterias periodontopatógenas. In Crescendo. Ciencias de la Salud. 2015; 2(2): 567-573.

**16.** Ferro M, Rodríguez W y Vivas E. Consentimiento Informado de Interés para el Odontólogo. Act Odontol Venez. 2009; 47(1).

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

**17.** Pardo A y Ruiz M.A. SPSS 11. *Guía para el análisis de datos*. Madrid: McGraw-Hill.2002.

**18.** Newman M, Takei H, Carranza F. Periodontología Clínica. Editorial McGraw-Hill, 9na Ed. 2004.

**19.** Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. Tomo I. Editorial Panamericana, 5ta Ed. 2009.

**20.** Cañigueral S. La Fitoterapia: ¿Una terapéutica para el tercer milenio?. Rev de Fitoterapia. Sept 2002 2(2): 101-121.

**21.** Robaina E, Fleitas D, Rodríguez R. Eficacia de Vimang, extracto acuoso, en tratamiento de gingivitis ulceronecrotizante aguda. Jagüey Grande. 2007-2009. Monografías 2010. Universidad de Matanzas "Camilo Cienfuegos" Cuba.

*Recibido: 17/08/2016*
*Aprobado: 20/10/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Articulo Original | Depósito Legal: PPI201102ME3815
F. Suarez- Guzmán y col | ISSN: 2244-8136

# PROCEDIMIENTO DE CONTROL DEL ABSENTISMO LABORAL Y SU RELACIÓN CON LAS TABLAS DE DURACIÓN MEDIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA SEGURIDAD SOCIAL, EN ESPAÑA

**Francisco Suárez-Guzmán[1], José Gordillo-Jiménez[2]**

1. **Cuerpo Facultativo de Sanidad Penitenciaria. Centro Penitenciario de Badajoz. Universidad de Extremadura. Servicio Extremeño de Salud. Miembro del Grupo de Investigación de Humanidades Médicas de la Universidad de Extremadura. Grupo de Investigación de Humanidades Médicas del Gobierno de Extremadura.**
2. **Estatutario del Hospital de Zafra. Gerencia del Área de Salud Llerena-Zafra. Servicio Extremeño de Salud. Consejería de Sanidad y Política Social. Gobierno de Extremadura. España.**

**Correspondencia:** Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina. Avenida de Elvas s/n. Badajoz. España. Tlf. 630713292. Fax: 924289100.

**Email:** fcojsuarez@telefonica.net.

## RESUMEN

El absentismo laboral es un fenómeno de gran trascendencia en una sociedad, con unas tremendas repercusiones laborales y económicas, tanto para las empresas como para el Estado, sobre todo en su expresión de incapacidad temporal. A pesar de todos los esfuerzos realizados, la complejidad del fenómeno, y la variedad de factores que influyen en él, hacen difícil el encontrar una solución. Mediante las tablas publicadas por el Instituto Nacional de la Seguridad Social del Ministerio de Empleo y Seguridad Social español, así como otros textos y estudios, se pretende lograr entender el problema, plantear soluciones y dotar a los médicos encargados de gestionar estas incapacidades, de

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

herramientas que les permitan orientarse en cuanto a la duración de estos procesos, de acuerdo a ciertos determinantes, y manejar estos asuntos.

**PALABRAS CLAVE:** Absentismo laboral; Incapacidad temporal; Tiempo óptimo; España.

## PROCEDURE FOR THE CONTROL OF LABOR ABSENTEEISM AND ITS RELATIONSHIP WITH THE MEDIUM TIME TABLES OF THE NATIONAL INSTITUTE OF SOCIAL SECURITY IN SPAIN

## ABSTRACT

Absenteeism is a phenomenon of great importance in a society, with a tremendous labor and economic repercussions, both for businesses and the State, especially in its expression of temporary disability. Despite all efforts, the complexity of the phenomenon and the variety of factors that influence it, make it difficult to find a solution. Using the tables published by the National Institute of Social Security of the Ministry of Employment and Spanish Social Security, and other texts and studies is to gain an understanding of the problem, propose solutions and provide doctors who manage these disabilities, tools that allow them to orientate in the duration of these processes, according to certain determinants, and manage these issues.

**KEY WORDS:** Absenteeism; Temporary disability; Optimal time; Spain.

## INTRODUCCIÓN

El absentismo laboral es un fenómeno de gran importancia social que afecta a organizaciones públicas y privadas. Relacionado directamente con la actitud del individuo, resulta enormemente perjudicial para las organizaciones, administraciones públicas y para toda la

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

sociedad, al producir una disminución de la productividad laboral, lo cual implica un deterioro de la calidad del servicio e importantes incrementos de los costes laborales que, repercuten en el bolsillo de los ciudadanos. A pesar de ser un hecho extendido, la incidencia del problema, sigue siendo mayor en el entorno de las organizaciones públicas, a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años para su reducción y control (1). En los momentos de crisis actuales, el absentismo laboral tiene una elevada trascendencia en costes que influye en la valoración de las empresas, afectando negativamente, no solo al aspecto económico, sino también al ambiente laboral, deteriorando la imagen de la empresa y el compromiso de los trabajadores con ella. El absentismo laboral es una tarea compleja y difícil de cuantificar, puesto que influyen una gran variedad de circunstancias, no existiendo una definición bien delimitada y no estando los sistemas para medirlo bien especificados. La única conclusión clara es que, el absentismo es un problema muy costoso y que preocupa de manera importante a trabajadores, empresas, sindicatos y administración pública (2). ¿Qué es el absentismo? Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua es la: "Abstención deliberada de acudir al lugar donde se cumple una obligación. Abandono habitual del desempeño de funciones y deberes propios de un cargo" (3). Galindo Martín se refiere a él como: "…la abstención deliberada de acudir al lugar de trabajo y a la costumbre de abandonar el desempeño de funciones y deberes anejos al puesto, incumpliendo asimismo, las horas establecidas en el contrato laboral" (4). El absentismo laboral es un fenómeno complejo e inevitable, que se convierte en un serio problema cuando las cifras exceden los límites de un problema residual. En España anualmente se pierden 60horas/trabajador, con un coste de más de 2.000 millones de euros (5), para un total de casi 13.000 millones, más del 1% del PIB, si se añaden otras prestaciones; cifras muy superiores según otros estudios analizados. Podemos observar su evolución desde el año 2009 hasta junio del 2015, en cuanto la media mensual de procesos de incapacidad

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

temporal, en la figura 1; y en la 2 el progreso del gasto desde el 2010 hasta julio del 2015, en millones de euros. Se comprueba cómo después del descenso a partir del año 2010, comienza a haber un repunte en el año 2014 y sobre todo en el 2015, en relación con la duración media mensual de los procesos, y los millones de euros gastados. Los costes del absentismo laboral pueden ser cuantificables: el coste no salarial, cotizaciones obligatorias por contingencias comunes, pagas extra, vacaciones no trabajadas, sustitutos, etc.; y no cuantificables, los cuales pueden duplicar o incluso cuadruplicar a los primeros (6). Las conductas de absentismo laboral aparecen al romperse el contrato psicológico implícito entre la organización y el empleado, apareciendo pautas de rotación, retrasos, bajo rendimiento, trabajo de baja calidad y accidentes laborales. El absentismo hace referencia a la ausencia al puesto de trabajo, durante el periodo laboral establecido. Así pues, se trata de una conducta generada en parte por las contradicciones del sistema económico-social, que no premia la experiencia del trabajador para aumentar su implicación, si no que establece unas conductas rutinarias y competitivas. Las organizaciones necesitan desesperadamente, que su personal se implique en el trabajo, se comprometa psicológicamente con unos objetivos y se reduzca al mínimo el abandono laboral (7). En este trabajo se pretendió estudiar y analizar los procedimientos de control del absentismo laboral, su relación con las tablas de duración media del Instituto Nacional de la Seguridad Social, sus causas, sus efectos y los tiempos óptimos de duración de las incapacidades temporales.

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

**Figura 1: Procesos de incapacidad temporal.**

**Figura 2. Gasto en incapacidad temporal en Euros.**

## METODOLOGÍA

Se han utilizado tablas del INSS y diferentes manuales y textos publicados al efecto, por el Ministerio de Empleo y Seguridad Social del estado español, así como publicaciones de autoridades en la materia.

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

## RESULTADOS

Las causas del absentismo laboral pueden ser debidas a múltiples circunstancias:

**a)** Causas legales: se dan cuando no se acude al trabajo por una causa lógica, autorizada y generalmente involuntaria, recogida en la norma legal, y que permite al trabajador ausentarse en determinadas circunstancias, enfermedad (incapacidad temporal o IT), riesgo durante el embarazo y la lactancia, maternidad, paternidad y permisos legalmente establecidos: vacaciones, asuntos propios, cursos, etc. La salud es la más habitual, por lo que es muy frecuente medir el absentismo refiriéndose solamente a la IT. La IT es una de las partidas económicas más destacadas del Estado español, se trata de un absentismo justificado por un médico, que valora la existencia de una enfermedad y su duración, todo lo cual arroja grandes dificultades, puesto que pueden surgir enfermedades falsas o exageradas, lo que se llama *absentismo fraudulento*. También existe todo lo contrario, el trabajador que acude a su puesto de trabajo estando enfermo, por miedo a perder el empleo. Este fenómeno que llama *presentismo laboral*, consiste en prolongar la jornada más allá del horario establecido, lo cual está generando problemas de salud, amén de repercutir en la funcionalidad, productividad y eficacia de la empresa.

**b)** Causas ilegales: es cuando la ausencia no es lógica, razonable, no está autorizada por la empresa ni por la legislación ni el convenio colectivo. Es un incumplimiento voluntario por parte del trabajador, injustificable, y que puede dar lugar a medidas sancionadoras (2).

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

Los efectos del absentismo laboral son:

**a)** En la organización de la empresa: para sustituir a los trabajadores ausentes, hay veces en las que hay que adiestrar a los compañeros, prolongar la jornada laboral, o buscar un sustituto, todo lo cual puede conllevar una reducción de la productividad y calidad.

**b)** Psicosocial: según la OIT (Organización Internacional del Trabajo) hace referencia a la relación entre los contenidos, organización y gestión del trabajo, y las competencias, motivaciones, etc. de las personas, así como, las consecuencias para la empresa y la salud individual. Destacan el mal clima laboral por falta de promoción y expectativas, estilos de dirección inadecuados, falta de relaciones interpersonales con otros integrantes de la organización, ausencia de comunicación interna, malas retribuciones económicas, sobrecarga del calendario laboral, etc. El estrés provocado por la monotonía, exceso de responsabilidad, inseguridad, síndrome de Burn-out, el mobbing o acoso psicológico ("Situación en la que una persona o varias ejercen una violencia psicológica extrema, de forma sistemática y recurrente, durante un tiempo prolongado, sobre otra persona u otras personas en el lugar del trabajo con el fin de destruir sus redes de comunicación, destruir su reputación, perturbar el ejercicio de sus labores y conseguir finalmente su desmotivación laboral" (8). Y por último el acoso sexual**.**

**c)** Económico: este daño provocado por el absentismo afecta a todos los escalones de la economía, al absentista y a la Seguridad Social, con el consiguiente empobrecimiento del país (2). En las Tablas 1 y 2

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

1podemos apreciar la evolución del gasto, desde 1990 hasta el 2015 en diferentes sectores (9), lógicamente el general es el que presenta las cifras mayores.

**Tabla 1. Gastos de incapacidad temporal distribuidos por regímenes en millones de euros**

| AÑO | GENERAL | AUTÓNOMOS | AGRARIO | MAR | CARBÓN | HOGAR (*) | A.T. y E.P. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1990 | 1.665,07 | 197,29 | 145,53 | 35,38 | 31,21 | 77,27 | 335,32 |
| 1991 | 2.068,06 | 246,47 | 173,55 | 38,53 | 33,25 | 81,73 | 375,42 |
| 1992 | 2.376,37 | 299,14 | 192,53 | 38,55 | 28,48 | 83,54 | 377,98 |
| 1993 | 2.311,53 | 341,89 | 196,00 | 35,59 | 25,43 | 79,68 | 358,95 |
| 1994 | 2.368,65 | 339,11 | 185,39 | 33,86 | 24,14 | 71,85 | 351,68 |
| 1995 | 2.297,68 | 365,28 | 194,17 | 32,47 | 22,64 | 64,33 | 399,35 |
| 1996 | 2.363,30 | 412,24 | 200,67 | 31,16 | 21,20 | 56,06 | 429,22 |
| 1997 | 2.189,76 | 400,11 | 173,97 | 31,52 | 18,64 | 44,28 | 458,43 |
| 1998 | 2.072,71 | 366,71 | 135,32 | 29,77 | 16,41 | 33,79 | 508,53 |
| 1999 | 2.165,55 | 372,06 | 126,70 | 31,11 | 14,69 | 29,13 | 594,39 |
| 2000 | 2.504,60 | 398,27 | 124,69 | 33,56 | 15,73 | 28,60 | 678,92 |
| 2001 | 2.900,81 | 428,12 | 123,78 | 36,70 | 14,51 | 30,28 | 744,09 |
| 2002 | 3.295,50 | 462,53 | 129,37 | 38,22 | 13,82 | 31,38 | 783,66 |
| 2003 | 3.592,94 | 525,99 | 135,43 | 36,76 | 13,10 | 34,00 | 815,99 |
| 2004 | 4.044,24 | 674,49 | 157,99 | 43,06 | 13,16 | 38,75 | 858,48 |
| 2005 | 4.501,49 | 717,86 | 169,53 | 46,92 | 12,15 | 42,27 | 916,48 |
| 2006 | 4.880,04 | 719,54 | 164,24 | 48,21 | 10,85 | 47,51 | 980,10 |
| 2007 | 5.172,90 | 745,44 | 164,21 | 47,17 | 8,92 | 49,24 | 1.065,72 |
| 2008 | 5.345,67 | 896,78 | 122,15 | 45,86 | 7,52 | 49,53 | 1.066,36 |
| 2009 | 5.047,74 | 1.024,15 | 84,54 | 45,15 | 7,19 | 48,78 | 918,48 |
| 2010 | 4.745,45 | 957,97 | 77,85 | 44,58 | 6,71 | 45,92 | 854,50 |
| 2011 | 4.395,20 | 894,73 | 78,12 | 40,64 | 6,45 | 41,12 | 784,81 |
| 2012 | 3.781,42 | 824,38 | 4,54 | 37,34 | 5,43 | 25,43 | 681,62 |
| 2013 | 3.487,69 | 811,06 | | 38,02 | 5,63 | 3,48 | 668,77 |
| 2014 | 3.356,72 | 825,92 | | 34,87 | 8,04 | 4,80 | 648,02 |
| 2015 | 3.380,52 | 840,45 | | 37,89 | 5,80 | | 678,06 |

**Tabla 2: Evolución del gasto de incapacidad temporal en millones de euros**

| Año | Entidades Gestoras | | | Mutuas de A.T. y E.P. | | | Total Contingencias Generales | Total A.T. y E.P. | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total | Contingencias Generales | A.T. y E.P. | Total | Contingencias Generales | A.T. y E.P. | | | |
| 1990 | 2.227,50 | 2.151,74 | 75,76 | 259,57 | | 259,57 | 2.151,74 | 335,32 | **2.487,07** |
| 1991 | 2.713,84 | 2.641,60 | 72,24 | 303,18 | | 303,18 | 2.641,60 | 375,42 | **3.017,02** |
| 1992 | 3.088,88 | 3.018,61 | 70,27 | 307,70 | | 307,70 | 3.018,61 | 377,97 | **3.396,58** |
| 1993 | 3.053,71 | 2.990,12 | 63,59 | 295,37 | | 295,37 | 2.990,12 | 358,95 | **3.349,07** |
| 1994 | 3.078,79 | 3.022,99 | 55,79 | 295,89 | | 295,89 | 3.022,99 | 351,68 | **3.374,68** |
| 1995 | 3.038,74 | 2.976,57 | 62,17 | 337,19 | | 337,19 | 2.976,57 | 399,35 | **3.375,93** |
| 1996 | 3.071,74 | 3.005,87 | 65,87 | 442,11 | 78,76 | 363,35 | 3.084,63 | 429,22 | **3.513,85** |
| 1997 | 2.686,08 | 2.628,06 | 58,02 | 630,62 | 230,22 | 400,40 | 2.858,28 | 458,42 | **3.316,70** |

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1998 | 2.286,38 | 2.235,30 | 51,09 | 876,88 | 419,43 | 457,45 | 2.654,72 | 508,53 | **3.163,26** |
| 1999 | 2.053,26 | 2.000,33 | 52,93 | 1.280,38 | 738,91 | 541,46 | 2.739,24 | 594,39 | **3.333,63** |
| 2000 | 2.031,80 | 1.977,61 | 54,19 | 1.752,56 | 1.127,83 | 624,73 | 3.105,44 | 678,92 | **3.784,36** |
| 2001 | 2.137,08 | 2.081,32 | 55,76 | 2.141,21 | 1.452,88 | 688,33 | 3.534,20 | 744,09 | **4.278,29** |
| 2002 | 2.386,31 | 2.330,82 | 55,49 | 2.368,17 | 1.640,00 | 728,17 | 3.970,82 | 783,66 | **4.754,48** |
| 2003 | 2.676,64 | 2.622,05 | 54,59 | 2.477,57 | 1.716,17 | 761,40 | 4.338,22 | 815,99 | **5.154,21** |
| 2004 | 3.064,91 | 3.003,58 | 61,33 | 2.765,26 | 1.968,11 | 797,15 | 4.971,69 | 858,48 | **5.830,17** |
| 2005 | 3.336,54 | 3.273,97 | 62,57 | 3.070,16 | 2.216,25 | 853,91 | 5.490,22 | 916,48 | **6.406,70** |
| 2006 | 3.481,16 | 3.422,64 | 58,52 | 3.369,33 | 2.447,75 | 921,58 | 5.870,39 | 980,10 | **6.850,49** |
| 2007 | 3.451,33 | 3.396,05 | 55,28 | 3.802,27 | 2.791,83 | 1.010,44 | 6.187,88 | 1.065,72 | **7.253,60** |
| 2008 | 3.282,30 | 3.226,73 | 55,57 | 4.251,57 | 3.240,78 | 1.010,79 | 6.467,51 | 1.066,36 | **7.533,87** |
| 2009 | 2.924,49 | 2.871,11 | 53,38 | 4.251,54 | 3.386,44 | 865,10 | 6.257,55 | 918,48 | **7.176,03** |
| 2010 | 2.619,39 | 2.568,51 | 50,88 | 4.113,59 | 3.309,97 | 803,62 | 5.878,48 | 854,50 | **6.732,98** |
| 2011 | 2.307,71 | 2.261,93 | 45,78 | 3.933,36 | 3.194,34 | 739,02 | 5.456,27 | 784,80 | **6.241,07** |
| 2012 | 1.895,01 | 1.853,36 | 41,65 | 3.465,15 | 2.825,18 | 639,97 | 4.678,54 | 681,62 | **5.360,16** |
| 2013 | 1.715,85 | 1.662,90 | 52,95 | 3.298,80 | 2.682,98 | 615,82 | 4.345,88 | 668,77 | **5.014,65** |
| 2014 | 1.608,27 | 1.562,14 | 46,13 | 3.270,10 | 2.668,21 | 601,89 | 4.230,35 | 648,02 | **4.878,37** |
| 2015 | 1.639,37 | 1.581,86 | 57,51 | 3.303,35 | 2.682,80 | 620,55 | 4.264,66 | 678,06 | **4.942,72** |

¿Cuáles son los tiempos óptimos de incapacidad temporal? En el 2004 el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) desarrolla una herramienta conocida como Manual de Tiempos Estándar de Incapacidad Temporal, para ello se llevó a cabo una revisión de los diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9.MC) de la OMS. Con este Manual se pretendía dotar a los médicos encargados de gestionar la IT, de un respaldo técnico para la estimación de la duración de dicha circunstancia. En un principio se definió el tiempo medio óptimo como el necesario para resolver un proceso clínico, que ha originado una IT, mediante las técnicas diagnósticas y los tratamientos aceptados por la comunidad médica. Si bien en la tercera edición del Manual, se da una vuelta de tuerca más y se adecúa el tiempo mínimo ajustándolo a la edad y oficio del trabajador. Para todo esto se dotó a los médicos responsables de controlar las IT de unas tablas de duración media, tipificadas para los distintos procesos patológicos, capaces de producir incapacidades. Con todo esto se obtuvo un listado de 1.400 códigos diagnósticos, (actualmente son 3.178) a los que se asignó un tiempo estándar de duración según unos criterios médicos, ajustándose posteriormente dichos tiempos respecto a datos resultantes de estudios epidemiológicos de duración de las IT (10). El tiempo estándar se definió como el tiempo medio óptimo que se necesita para

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

resolver un proceso clínico que ha causado una IT, utilizando técnicas diagnósticas y tratamientos normalizados y aceptados por la comunidad médica, asumiendo el mínimo de demora en la asistencia sanitaria. Al existir una gran variabilidad clínica, se efectuaron algunas matizaciones en algunos códigos diagnósticos:

**a)** Procesos crónicos: que sufren periodos de mejoría y agravamiento o estabilización, por lo cual no se puede diferenciar en la codificación el diagnóstico inicial y las sucesivas recaídas. El criterio seguido es el tiempo que se considera necesario para valora la estabilización de las secuelas y limitaciones, que permita una reincorporación laboral por mejoría suficiente.

**b)** Procesos oncológicos: puesto que no se puede diferenciar en la codificación los diferentes estadios tumorales, se asigna el tiempo según la localización del tumor, los estadios en los que con más frecuencia se encuentra en el momento del diagnóstico, los requerimientos terapéuticos y el estado físico que se suele originar.

**c)** Procesos clínicos graves: en los que hay importantes limitaciones orgánicas y/o funcionales, con tendencia a agravarse progresivamente, se asigna un TE correspondiente con el que se considera necesario para el estudio, confirmación diagnóstica y valoración de la respuesta al tratamiento. Todo esto va encaminado a considerar una posible incapacidad permanente.

**d)** Procesos banales: se les concede un TE de 4 días, aunque la mayoría son compatibles con la actividad laboral (11).

Como decíamos la duración de una IT dependerá de una serie de variables, como son la edad, la ocupación o la patología. De acuerdo a la CIE-9 se definieron las categorías patológicas recogidas en la Figura 3. Así mismo, también se establecieron los grupos de ocupación. Figura 4.

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

| Categorías Patológicas | |
|---|---|
| 1 | Enfermedades infecciosas y parasitarias neoplasias |
| 2 | Neoplasias |
| 3 | Enfermedades endocrinas, nutrición, metabólicas e inmunidad |
| 4 | Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos |
| 5 | Trastornos mentales |
| 6 | Enfermedades del SNC y órganos de los sentidos |
| 7 | Enfermedades del sistema circulatorio |
| 8 | Enfermedades del sistema respiratorio |
| 9 | Enfermedades del sistema digestivo |
| 10 | Enfermedades del aparato genitourinario |
| 11 | Complicaciones del embarazo, parto, puerperio |
| 12 | Enfermedades de la piel y tejidos subcutáneos |
| 13 | Enfermedades del sistema osteomioarticular y tejido conectivo |
| 14 | Anomalías congénitas |
| 15 | Enfermedades con origen en el periodo perinatal |
| 16 | Síntomas, signos y estados mal definidos |
| 17 | Lesiones y envenenamientos |
| P | Procedimientos |

**Figura 3. Categorías Patológicas.**

| Grupo de ocupación | |
|---|---|
| A | Directores y gerentes |
| B | Técnicos y profesionales científicos e intelectuales de la salud y la enseñanza |
| C | Otros técnicos y profesionales científicos e intelectuales |
| D | Técnicos y profesionales de apoyo |
| E | Empleados de oficina que no atienden al público |
| F | Empleados de oficina que atienden al público |
| G | Trabajadores de los servicios de restauración y comercio |
| H | Trabajadores de los servicios de salud y el cuidado de personas |
| I | Trabajadores de los servicios de protección y seguridad |
| J | Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero |
| K | Trabajadores cualificados de la construcción |
| L | Trabajadores cualificados de las industrias manufactureras |
| M | Operadores de instalaciones y maquinaria fijas, y montadores |
| N | Conductores y operadores de maquinaria móvil |
| O | Trabajadores no cualificados en servicios (excepto transportes) |
| P | Peones de la agricultura, pesca, construcción, industrias manufactureras y |
| Q | Ocupaciones militares |

**Figura 4. Grupos de ocupación.**

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

Como resultado de todo esto, se pudo elaborar una fórmula matemática para definir el tiempo óptimo y el estándar de una IT, según la edad y la ocupación: Ecuacion1.

$$TO=TE \times FC\ ocupación \times FC\ edad$$

**Ec. 1 Ecuacion del tiempo óptimo y el estándar de una IT, según la edad y la ocupación**

Siendo: TO: Tiempo Óptimo; TE: Tiempo Estándar de IT; FC ocupación: Factor de Corrección por ocupación; FC edad: Factor de Corrección por edad.

Cuando la IT alcanza el TO establecido, el médico puede emitir el alta, o continuar la IT según las circunstancias. Hoy en día existen aplicaciones informáticas, las cuales mediante la introducción del diagnóstico representado por un código, la ocupación del paciente y la edad, pueden calcular el TO.

Sirva de ejemplo el siguiente caso: Varón de 48 años de profesión albañil, que ha sufrido un infarto agudo de miocardio. Se localiza la enfermedad dentro del capítulo de enfermedades del sistema circulatorio, teniendo asignado un tiempo estándar de 90 días, se le aplica el coeficiente de corrección de la edad y de la profesión, y tenemos:

$$TO=90 \times 1{,}11 \times 0{,}89= 88\ días.$$

**Ec. 2. Ecuacion con resultados a partir de los datos en la Ec.1**

En la Figura 5 se puede comparar este proceso patológico con otros segmentos etarios y con otras profesiones (11):

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

| Ocupación | Edad< 36 años | Edad 36-55 años | Edad> 55 años |
|---|---|---|---|
| Albañiles | 70 | 88 | 114 |
| Vendedores de comercio | 67 | 84 | 108 |
| Empleados | 61 | 76 | 99 |

**Figura 5. Infarto agudo al miocardio. TO**

Como se aprecia la duración del proceso, lógicamente, aumenta con las exigencias el trabajo desempeñado por el enfermo, y con la edad del mismo.

El desarrollo y análisis de los TO específicos para cada grupo de ocupación y las diferentes patologías, excede con muchos los límites y objetivos de este trabajo, pero pueden ser consultados en el Manual de Tiempos Óptimos de Incapacidad Temporal del INSS. 3ª edición, y en los Tiempos Estándar de Incapacidad Temporal. INSS. 2ª edición.

## DISCUSIÓN

El absentismo laboral en cualquier empresa y sobre todo en la Administración Pública, es consecuencia de situaciones y realidades muy complejas, que deben ser estudiadas globalmente y con una nueva perspectiva. La resolución del problema no debe radicar solamente en medidas coercitivas, sino que debe incidir en la productividad, la satisfacción, el rendimiento y el compromiso de los trabajadores. La orientación sobre duración de la IT, que proporcionan las tablas del INSS, ayuda a los médicos a saber la duración óptima personalizada según el paciente, el diagnóstico, la profesión y la edad. La selección de las IT para su seguimiento y control, mediante el Manual de TO, permite al profesional médico evitar convocatorias innecesarias, citando al paciente en el momento adecuado, sobre todo cuando pueda existir una prolongación excesiva del periodo de baja laboral. La incorporación de esta herramienta a los servicios públicos de salud, el INSS o las Mutuas de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social (MATEPSS), contribuye a una gestión y análisis

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

adecuados de las IT, así como servir como un nexo de unión entre estos diferentes organismos, y poder activar protocolos y estrategias de trabajo conjuntos. El tratamiento informático de los TO en las IT, nos proporciona datos reales sobre diagnósticos, ocupaciones, edad, prevalencia o desviaciones de la duración óptima o tiempo excedido.

## REFERENCIAS

1. Plan de Control de Absentismo del Personal al Servicio de la Generalitat. Generalitat Valenciana. Consellería de Hacienda y Administración Pública. Secretaría Autonómica de Administración Pública. Subdirección General de Atención al Ciudadano, Calidad e Inspección de Servicios. Valencia. 2010;4
2. Ortega MA. Absentismo Laboral. La Incapacidad Temporal: Evolución del Gasto de la Seguridad Social (2007-2013). Grado de Relaciones Laborales y Recursos Humanos. Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias del Trabajo. Valladolid. 2014;2-6
3. Diccionario de la Real Academia Española. Edición del Tricentenario.
4. Galindo MA. Diccionario de Economía Aplicada: Política Económica, Economía Mundial y Estructura Económica. Madrid. 2008;9.
5. De la Torre C, García-Lombardía P. Mercado Laboral Sostenible 2020 y Responsabilidad Social. Iniciativas Públicas y Empresariales. La Ley Wolters-Kluwer. Madrid. 2010;169.
6. Peiró JM, Rodríguez-Molina I, González-Morales MG. El Absentismo Laboral. Antecedentes, Consecuencias y Estrategias de Mejoría. Universidad de Valencia. Valencia. 2008;187-8.
7. Rodríguez A, Samaniego C, Ortiz Y. Causas y Efectos del Absentismo Laboral. Auditoría Pública. Madrid. 1998;15.
8. Vidal MC. El Mobbing en el Trabajo. Su Problemática.

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

Revista General de Informática de Derecho. Valencia. 2006 (1);2.

9. Proyecto de Presupuestos de la Seguridad Social. Ejercicio 2015. Anexo al Informe Económico-Financiero. 2015:5(2);296-7.
10. Tiempos Estándar de Incapacidad Temporal. INSS. 2ª edición.
11. Manual de Tiempos Óptimos de Incapacidad Temporal del INSS. 3ª edición; 13-25.

*Recibido: 9/10/2016*
*Aprobado: 29/11/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Articulo de Revisión | Depósito Legal: PPI201102ME3815
V. García-Guevara | ISSN: 2244-8136

# USO DE LA VITAMINA C EN MEDICINA ESTÉTICA.

# REVISION SISTEMATICA.

**Víctor García – Guevara[1,2]**

1. **Catedra Libre de Estética Facial y Medicina Regenerativa. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.**
2. **Fundación Centro de Estudios de medicina Estética. Caracas Venezuela.**

**Correspondencia:** Calle Maracay, Quinta Riva, Urbanización El Marqués Caracas - Venezuela. Tlf: 58 (212) 435 0610

**Email:** fuceme@gmail.com

## RESUMEN

El ácido ascórbico es uno de las antioxidantes más importantes a nivel extracelular, es una vitamina esencial y un importante agente antioxidante hidrosoluble, que se sintetiza químicamente a partir de la glucosa, mediante una serie de reacciones enzimáticas. El ácido ascórbico funciona como cofactor en varias reacciones de hidroxilación y amidación; asi como en la conversión de residuos de prolina y lisina del procolágeno a hidroxiprolina e hidroxilisina durante la síntesis del colágeno; igualmente participa en la oxidación de las cadenas laterales de la lisina para la formación de carnitina, en la conversión del Acido fólico a Acido folínico a nivel del metabolismo tisular de las drogas, así como en la hidroxilación de la dopamina para formar noradrenalina. A nivel dérmico ha tenido mucha aceptación en cuanto a su uso como elemento activo en sesiones de intradérmicas locales por su papel esencial en el tejido conjuntivo. Esta revisión demuestra que su uso en medicina estética puede ser un aliado importante en las terapéuticas antienvejecimiento

**PALABRAS CLAVE**: Vitamina C, Colágeno, Hidroxilacion, piel

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

ACTA BIOCLINICA
Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Articulo de Revisión
Depósito Legal: PPI201102ME3815
V. García-Guevara
ISSN: 2244-8136

# USE OF VITAMIN C IN COSMETIC MEDICINE. SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

Ascorbic acid is one of the most important antioxidants extracellular level, is an essential vitamin and an important water-soluble antioxidant that is chemically synthesized from glucose through a series of enzymatic reactions. Ascorbic acid functions as cofactor in several hydroxylation and amidation reactions; as well as in the conversion of proline and lysine residues procollagen hydroxyproline and hydroxylysine to during collagen synthesis; also participates in the oxidation of the side chains of lysine to carnitine formation in the conversion of folic acid into folinic tissue level Acid drug metabolism and in the hydroxylation of dopamine to form norepinephrine. A dermal level has been widely accepted as to its use as an active element in local intradermal sessions for its essential role in connective tissue. This review demonstrates that its use in aesthetic medicine can be an important ally in the anti-aging treatment

**KEYWORDS:** Vitamin C, Collagen, hydroxylation, skin

## INTRODUCCION

Las necesidades de Vitamina C (ácido ascórbico) en el cuerpo son innumerables, es considerado uno de los ás pmotentes agentes antioxidantes del organismo; en humanos se encuentra concentrado en ciertos órganos como: ojo, hígado, bazo, cerebro, glándulas suprarrenales y tiroideas (1, 2, 3, 4, 5). Es una vitamina hidrosoluble y esencial, sintetizada químicamente a partir de glucosa esencial, necesaria para todas las funciones biológicas, incluidas las reacciones enzimáticas y las antioxidantes. Se absorbe en el intestino delgado por un proceso activo

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

dependiente de sodio, siendo SVTC-1 (*sodium-dependent vitamin C transporter 1*) el transportador que tiene selectividad para el isómero L del AA y el ácido L-dehidroascórbico (ADA), pero no para glucosa (8).En el cromosoma humano 5q31.2-31.3 se encuentra el gen SLC23A2 que codifica para el transportador SVCT-1 y el gen SLC23A1 que codifica para el transportador SVCT-2 (1,2,3). La vitamina C interviene en múltiples reacciones metabólicas, además, esta vitamina mejora la elasticidad de la piel, las aplicaciones externas de vitamina C ayudan a refinar la textura de la piel, reducen los puntos de pigmentación y mejoran significativamente el tono de la piel, estimulando la producción de colágeno ayudando así a conseguir una piel más firme, esta revisión basa su perfil en las necesidades humanas del ácido ascórbico a nivel sistémico y local.

## VITAMINA C

La vitamina C (ácido ascórbico) es un nutriente esencial de la dieta del hombre y otras pocas especies que carecen de la enzima L-glucono-g lactanoa oxidasa, que es la última enzima en la biosíntesis del ácido ascórbico a partir de la glucosa (1). La principal consecuencia derivada del déficit de vitamina C es el escorbuto, caracterizado por un defecto en la formación de colágeno. De igual forma, la vitamina C es un importante antioxidante hidrosoluble que actúa potenciando el efecto de otros antioxidantes tal como sucede con la vitamina E y el selenio. Sus principales funciones son neutralizar el oxígeno singulete, capturar radicales hidróxilos y aniones superóxido y regenerar la forma oxidada de vitamina E, con la que trabaja de manera sinérgica (2). En la síntesis de las moléculas de colágeno ocurre un proceso complejo que requiere de gran cantidad de modificaciones post-traduccionales intracelulares y extracelulares, donde las variaciones de vitamina C juegan un papel importante en el equilibrio metabólico (3). En el espacio intracelular, durante la biosíntesis, algunos residuos de lisina y prolina son hidroxilados, y estos residuos hidroxilados están glicosilados por una enzima. Estas reacciones de hidroxilación y glicosilación son

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

fundamentales para conformar el tropocolágeno, el cual una vez secretado al exterior celular constituyen las redes fibrilares con enlaces cruzados.

## FUNCION EN EL METABOLISMO DEL COLAGENO

El estudio de la función del ascorbato en el metabolismo del colágeno proporciona el hecho de que, en una variedad de tipos celulares la vitamina C incrementa la transcripción, traducción y estabilidad del ARNm del procolágeno (4, 5). La lectura del ARN mensajero por los polirribosomas del retículo endoplasmático constituye la fase inicial de la biosíntesis, seguido los polisomas se encargan de ensamblar los aminoácidos para formar las cadenas polipeptídicas, precursoras de las cadenas alfa. Las cadenas proalfa van a sufrir una hidroxilación en el seno del retículo endoplasmático, mediante la cual un centenar de grupos peptidilprolina se transforman en hidroxiprolina y una veintena de grupos peptidil-lisina se convierten en hidroxilisina. Acto seguido, se fijan en los grupos hidroxilisina moléculas de galactosa y glucosa, mientras que en los grupos terminales de las cadenas se fijan otros azúcares. Finalmente, se crean puentes disulfuro entre las cadenas polipeptídicas, llegándose así a la formación de la molécula de procolágeno (5,6,7). Diferentes dioxigenasas que contienen Fe2+ son estimuladas por el ácido ascórbico, entre ellas se encuentran la prolil y la lisil hidroxilasa, siendo entonces este micronutriente el antioxidante que produce una mayor estimulación de la actividad de estas enzimas. La función primordial del ácido ascórbico es proveerf electrones para mantener al hierro metálico en su forma reducida, lo que conlleva a la estimulación enzimática (6). Estas observaciones implican que el ácido ascórbico no se requiere para la hidroxilación como tal, pero sí para mantener en su estado ferroso al hierro que se encuentra en el sitio catalítico de las hidroxilasas. Estas enzimas convierten a la prolina en 4-hidroxiprolina (o 3-Hyp) y a la lisina en 5-hidroxilisina (6,7).

En condiciones normales, luego de ocurrir la hidroxilación de prolina y

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

lisina, se forma la hélice ocurriendo una rápida secreción del procolágeno. La inhibición de la formación de la hidroxiprolina, ya sea por la no existencia del ascorbato o por la adición de una sustancia quelante del hierro, como α, α dipiridil, en cultivos celulares o de órganos conlleva a una baja secreción de este elemento (7, 8). Un ejemplo de los efectos del ascorbato en la secreción del procolágeno se muestra en los estudios de Peterkofsky en fibroblastos de piel humana (9). Para demostrarlo se marcaron células con prolina radiactiva, procediéndose a continuación a medir la velocidad de síntesis y secreción del colágeno. Las observaciones demostraron que la velocidad de síntesis del colágeno relativa a la síntesis de proteínas totales no se afectó por el ascorbato, sin embargo, al no existir este micronutriente la velocidad inicial de secreción fue mucho más baja. Otro aspecto denotado en el estudio fue que la velocidad de secreción del procolágeno sin hidroxilar aumentó, comprobándose que el efecto del ascorbato en la secreción del procolágeno es específica, ya que la secreción de proteínas no colagenosas no se ve afectada (10,11,12).

Estudios han demostrado que al someter cultivos celulares a la carencia de ácido ascórbico se puede inhibir la síntesis de colágeno, observándose una acumulación de procolágeno en el retículo endoplasmático rugoso con un bajo nivel de hidroxilación y sin haber alcanzado la forma helicoidal (10), pudiendo ser revertido este fenómeno con la adición de ácido ascórbico (11, 12). Todo esto nos permite comprender que la Vitamina C es necesaria para la conformación de la molécula de procolágeno y su secreción.

## PAPEL DEL VITAMINA C EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO CUTANEO

La vitamina C (ácido L-ascórbico) ha sido ampliamente utilizada en los productos cosméticos y dermatológicos debido a su efecto fotoprotector y a la capacidad de eliminar los radicales libres, yendo también a la posibilidad de inducir la síntesis de colágeno y suprimir los mecanismos pigmentarios,

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

situaciones propias del envejecimiento cutáneo. Crisan y col (13) reportaron que la aplicación tópica de vitamina C es altamente eficiente como una terapia de rejuvenecimiento, siendo la inducción de la síntesis de colágeno significativa en todos los grupos de edad con efectos secundarios mínimos. De igual manera, otras investigaciones apuntan sobre el uso de ácido ascórbico en preparaciones para mejorar la síntesis de colágeno y elastina, y de esa manera apoyar el tratamiento de los signos del fotoenvejecimiento (14, 15, 16).

En un estudio realizado por Kim M y col (17) se evaluó la mejoría de las rìtides y la seguridad de aplicación de compuestos hidrófilos, uno de ellos con ácido ascórbico. La mejoría de las rìtides fue evaluada mediante el uso de Visiometer SV 600. Los resultados reportaron una disminución de las arrugas estadísticamente significativas (P <0,05). En particular, se mostraron diferencias altamente significativas en la aspereza de la piel y rugosidad media aritmética (P <0,001). Además, no hubo efectos secundarios tales como alergias o dermatitis de contacto irritante. Así mismo, en un estudio diseñado para evaluar la estabilidad química y la eficacia preclínica y clínica de las formulaciones que contienen dermocosméticos con ácido ascórbico, se demostró que las formulaciones presentaron estabilidad y hubo efectos hidratantes pronunciados en el estrato córneo. Estas formulaciones también mejoraron el micro relieve de la piel, especialmente en relación con la suavidad (18).

Los radicales libres han sido estudiados como contribuyente a los procesos de envejecimiento. Tanto la producción endógena de radicales libres como las fuentes exógenas que estimulan su producción, entre las cuales de importancia tenemos las radiaciones ultravioletas, pueden dañar la piel a nivel celular y tisular. Aunque el organismo posee un sistema de defensa para prevenir el daño de los radicales, este sistema innato puede ser sobrepasado dando lugar a un estado de estrés oxidativo. La suplementación tópica de antioxidantes puede proporcionar protección adicional para neutralizar

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

especies reactivas del oxígeno de ambas fuentes endógenas y exógenas (19).

Un estudio doble ciego evaluó el efecto fotoprotector de la administración oral de un preparado que contenía betacaroteno, vitamina C, vitamina E y selenio, consiguiendo retrasar la aparición de eritema cutáneo tras exposición solar, y paralelamente aumentando los niveles séricos de una metaloproteinasa a la que se han atribuido efectos fotoprotectores (20). Otras investigaciones arrojan resultados sobre la premisa de que algunos antioxidantes podrían reducir la aparición de líneas finas y arrugas, mejorar el aspecto de la piel, y proporcionar mayor protección contra el daño solar al combinarse con protectores tópicos, y entre ellos la vitamina C (21, 22). El hecho es que un importante conjunto de investigaciones científicas apoya el uso de cosmecéuticos que contienen vitamina C, reportando entre sus beneficios la promoción de la síntesis de colágeno y la fotoprotección contra rayos ultravioleta A y B, convirtiéndose en un activo de gran utilidad en la dermocosmética (23, 24, 25).

Las propiedades fotoprotectoras de la aplicación tópica de la vitamina C fueron demostradas también en otro estudio, doble ciego, aleatorizado, durante un período de aplicación de una crema con vitamina C al 5%, vs. placebo, en mujeres voluntarias sanas con piel foto envejecida, realizando la aplicación en cuello y brazos. Las evaluaciones clínicas incluyeron la valoración al principio y después de 3 y 6 meses de tratamiento diario. Los parámetros se determinaron sobre réplicas de caucho de silicona efectuados en los mismos puntos. Biopsias cutáneas se obtuvieron al final de la prueba e investigados mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica. El examen clínico reveló una mejora significativa, en términos de la "puntuación global", en el lado tratado con vitamina C en comparación con el control. Un aumento altamente significativo en la densidad de micro relieve de la piel y una disminución de los surcos profundos se demostró. También se obtuvo evidencia ultra estructural de la reparación del tejido elástico. La crema con vitamina C

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

al 5% fue bien tolerada y no presentó efectos adversos de importancia (26).

Se examinó el efecto inhibidor del ácido ascórbico (ASA) y sus derivados AsA 2-fosfato (AA-2P) y ASA 2-glucósido (AA-2G), en la citotoxicidad inducida por radiaciones ultravioletas de tipo B (UV-B) sobre queratinocitos. Los resultados mostraron que la viabilidad celular se reduce significativamente cuando se exponen estas células a los rayos UV-B en 0,1 a 0,4 J / cm2 de una manera dependiente de la dosis. Sin embargo, al realizar las mismas exposiciones en presencia de vitamina C, esta fue capaz de inhibir el efecto nocivo de las radiaciones UV-B en queratinocitos humanos (27).

M Campos y col (28) realizaron un estudio con el fin de evaluar la actividad antioxidante in vitro del ácido ascórbico, así como su eficacia in vivo en la piel humana. El estudio de la actividad antioxidante in vitro se realizó con una solución acuosa y un sistema de lípidos. La metodología en vivo consistió en la aplicación de estas formulaciones en la piel del antebrazo de voluntarios humanos y el análisis de las condiciones de la piel después de las aplicaciones diarias por un período de 4 semanas, analizando la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), contenido de humedad del estrato córneo y la viscoelasticidad, utilizando un Tewameter, Corneometer y Cutometer, respectivamente. Los experimentos in vitro demostraron que el ácido ascórbico en un sistema acuoso tiene un mejor potencial antioxidante. En los estudios in vivo, todas las formulaciones mejoraron las condiciones del estrato córneo en comparación con los valores basales.

## VITAMINA C COMO DESPIGMENTANTE CUTANEO

El tratamiento del melasma y la hiperpigmentación post inflamatoria es a menudo un desafío. Sin tratamiento ideal a corto plazo. La vitamina C sola y administrada mediante iontoforesis se ha estudiado y ha encontrado ser útil para mejorar estas condiciones. En un estudio, fueron evaluados 35 pacientes con hiperpigmentaciones adquiridas (34 mujeres, 1 hombre), a quienes se les aplicó vitamina C mediante iontoforesis en doce sesiones. El seguimiento

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

después del inicio del tratamiento se hizo con una media de 26 meses. Cuatro observadores independientes calificaron la mejoría del melasma y PIH usando una escala de 4 puntos. Antes del estudio, se utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento para verificar la penetración iontoforética de la vitamina C en la piel a un nivel de 0,2 cm en voluntarios sanos (2 hombres y 2 mujeres). Una mejoría media del 73% en la pigmentación anormal se observó al final del tratamiento. Una mejoría superior al 25% se observó en 32 de 35 pacientes, y mayor que 50% de mejoría en 22 de 35 pacientes. Los puntajes del índice MASI demostraron una mejora sustancial para todos los pacientes, con una mejoría media de 15% (18).

La melanogénesis es un mecanismo de defensa de la piel contra las radiaciones ultravioletas (UV). Las radiaciones UVA desempeñan un papel en la melanogénesis mediante la promoción de estrés oxidativo, aumentando la formación de oxidantes y / o especies reactivas de nitrógeno. Se ha podido corroborar que el ácido ascórbico posee una capacidad comparable al ácido kójico para producir un efecto despigmentante, observándose una disminución del contenido de melanina dada por una reducción de la actividad tirosinasa inducida por niveles de radicales libres (29). La vitamina C puede proteger contra la melanogénesis inducida por radiaciones UVA mediante la mejoría de la defensa antioxidante.

La exposición crónica a radiaciones ultravioletas afecta a los antioxidantes de la piel. El ascorbato, glutation, superóxido dismutasa, catalasa y ubiquinol se depletan y agotan bajo la actividad de radiaciones ultravioletas B, tanto en dermis como en la epidermis. Estudios realizados sobre células de la piel cultivadas y la piel murina in vivo han podido demostrar que el daño inducido por la radiación ultravioleta conlleva a la generación de radicales libres y el agotamiento de los sistemas antioxidantes endógenos (30, 31). De igual manera se ha comprobado la efectividad de la aplicación o administración previa de antioxidantes con el fin de evitar el daño producido por las radiaciones ultravioletas, en pieles que han sido sometidas a exposición

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

aguda con rayos solares, disminuyendo los cambios biomoleculares que se pudiesen llevar a cabo (32, 33, 34).

Las moléculas de ADN en las células de la piel están constantemente sometidas a la actividad deletérea de los radicales libres generados por procesos endógenos, agentes medioambientales y las fuentes de radiación. Los antioxidantes pueden mejorar los sistemas de reparación del ADN a través de una regulación de genes pos transcripcional de factores de transcripción (35). Si tomamos en cuenta que durante el proceso de envejecimiento la eficacia del sistema antioxidante endógeno disminuye, la suplementación exógena de antioxidantes podría ser una estrategia de protección de la piel contra el daño oxidativo asociado a la edad.

Muchas evaluaciones científicas han podido demostrar la importancia de la aplicación exógena de antioxidantes sobre la piel para disminuir los efectos nocivos de las radiaciones solares. La aplicación de estos elementos posterior a la exposición a radiaciones ultravioletas no limita el daño, ya que le daño a las células de la piel por las radiaciones es un evento muy rápido, por lo que, para evitar el daño, es necesario la existencia de niveles adecuados de antioxidantes durante la exposición solar (36).

## CONCLUSION

La administración de vitamina C por cualquier vía terapéutica. Oral, intradérmica o tópica, representa una opción terapéutica a tener en cuenta como medida preventiva o correctiva cuando se abordan los signos de envejecimiento cutáneo, además de representar un tratamiento de importante acción preventiva para evitar daños celulares inducidos por radiaciones solares.

## REFERENCIAS

1. Chaterjee IB. Ascorbic acid metabolism. World Rev Nutr Diet 1978;30:69-87.
2. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

cancer. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2003;75:1-3.

3. Kipp DE, McElvain M, Kimmel DB, Akhter MP, Robinson RG, Lukert BP. Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. Bone 1996;18(3):281-8.
4. Schwarz RI, Kleinman P, Owens N. Ascorbate can act as an inducer of the collagen pathway because most steps are tightly coupled. Ann NY Acad Sci 1987;498:172-85.
5. Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblast. J Dermatol Sci 1996;11 (3):250-3.
6. Harish P. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. Nutr Rev 1991;49(3):65-70.
7. Blanck TJJ, Peterkofsky B. The stimulation of collagen secretion by ascorbate as a result of increased proline hydroxylation in chick embryo fibroblast. Arch Biochem Biophys 1975, 171:259-67.
8. Eleftheriades EG, Ferguson AG, Spragia ML, Samarel AM. Prolyl hydroxylation regulates intracellular procollagen degradation in cultured rat cardiac fibroblast. J Mol Cell Cardiol 1995;27(8):1459-73.
9. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. Am J Clin Nutr 1991;54:1135S-40S.
10. Pacifici M, Iozoo RV. Remodeling of the rough endoplasmic reticulum during stimulation of procollagen secretion by ascorbic acid in cultured chondrocytes. A biochemical and morfphological study. J Biol Chem 1988;263:2483-92.
11. Schwarz RI. Procollagen secretion meets the minimum requirements for the rate-controlling steps in the ascorbate

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

induction of procollagen synthesis. J Biol Chem 1985;260:3045-9.

12. Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age-related response of human dermal fibroblast to L-ascorbic acid: study of type I and III collagen synthesis. CR Acad Sci III 1996;319 (12):1127-32.

13. Crisan D, Roman I, Crisan M, Scharffetter-Kochanek K, Badea R. The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: an ultrasonographic approach. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Sep 2;8:463-70.

14. Hinek A, Kim HJ, Wang Y, Wang A, Mitts TF. Sodium L-ascorbate enhances elastic fibers deposition by fibroblasts from normal and pathologic human skin. J Dermatol Sci. 2014 Sep;75(3):173-82.

15. Thomas JR, Dixon TK, Bhattacharyya TK. Effects of topicals on the aging skin process. Facial Plast Surg Clin North Am. 2013 Feb;21(1):55-60.

16. Xu TH, Chen JZ, Li YH, Wu Y, Luo YJ, Gao XH, Chen HD. Split-face study of topical 23.8% L-ascorbic acid serum in treating photo-aged skin. J Drugs Dermatol. 2012 Jan;11(1):51-6.

17. Kim M, Yang H, Kim H, Jung H, Jung H. Novel cosmetic patches for wrinkle improvement: retinyl retinoate- and ascorbic acid-loaded dissolving microneedles. Int J Cosmet Sci. 2014 Jun;36(3):207-12.

18. Taylor MB, Yanaki JS, Draper DO, Shurtz JC, Coglianese M. Successful short-term and long-term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen. J Drugs Dermatol. 2013 Jan;12(1):45-50.

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

19. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):1013-24.
20. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfitzner I, Bernhardt J, Ambach A, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002;15:307-15.
21. Schroder H, Navarro E, Mora J, Galiano D, Tramullas A. Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. Eur J Nutr 2001;40:178-84.
22. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). Cancer Causes Control 2002;13:221-30.
23. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. Dermatol Surg. 2005 Jul;31(7 Pt 2):814-8.
24. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):866-74.
25. Darr D, Dunston S, Faust H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. Acta Derm Venereol. 1996 Jul;76(4):264-8.
26. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nusgens B, Richard

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. Exp Dermatol. 2003 Jun;12(3):237-44.

27. Yasuda S, Tada M, Yamada K, Takahata K. Suppressive effects of ascorbate derivatives on ultraviolet-B-induced injury in HaCaT human keratinocytes. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2004 Mar-Apr;40(3-4):71-3.
28. Maia Campos PM, Gianeti MD, Camargo FB Jr, Gaspar LR. Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. Eur J Pharm Biopharm. 2012 Nov;82(3):580-6.
29. Panich U, Tangsupa-a-nan V, Onkoksoong T, Kongtaphan K, Kasetsinsombat K, Akarasereenont P, Wongkajornsilp A. Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. Arch Pharm Res. 2011 May;34(5):811-20.
30. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993;100(3):260–265.
31. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radical Biology and Medicine*.2002;33(10):1355–1362.
32. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology*. 2013;2013:11
33. Poljsak B, Dahmane R, Godic A. Skin and antioxidants. *Journal of*

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

*Cosmetic and Laser Therapy*.2013;15(2):107–113.

34. Poljsak B, Pesti M, Jamnik P, Raspor P. Impact of environmental pollutants on oxidation-reduction processes in the cell environment. In: Nriagu J, editor. *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier; 2011.
35. Schenk H, Klein M, Erdbrügger W, Dröge W, Schulze-Osthoff K. Distinct effects of thioredoxin and antioxidants on the activation of transcription factors NF-κB and AP-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(5):1672–1676.
36. Dreher F, Denig N, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology*. 1999;198(1):52–55.

*Recibido: 30/07/2016*
*Aprobado: 25/09/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

K. Maggiorani y col ISSN: 2244-8136

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA

**Karen Maggiorani [1], Ángel Rincón [1].**

1. **Departamento de Investigación. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes Mérida, Venezuela**

**Correspondencia**: [1] Avenida 3 entre calles 22 y 23 Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, piso 1. Departamento de Investigación.

**Email**: Karenmaggio12@gmail.com. gbrincon@gmail.com

**RESUMEN:**

La enfermedad celiaca es desorden sistémico debido a una intolerancia permanente a proteínas del gluten y en ocasiones afecta la cavidad bucal. El objetivo de este trabajo se basa en describir las principales manifestaciones clínicas en la cavidad bucal en los pacientes con enfermedad celiaca que reporta la literatura en los últimos años. Los pacientes con enfermedad celiaca pueden presentar algunas de las siguientes manifestaciones: anomalías del esmalte, estomatitis aftosa recidivante, glositis atrófica, caries dental, erupción retardada, queilitis angular, liquen plano, xerostomía y lengua geográfica. En todos los casos presentan prevalencia mas alta de cualquier patología con respecto a sujetos sanos. Se concluyen que los celiacos están mas propensos a padecer lesiones bucales y el odontólogo debe estar atento para alertar y orientar al paciente con especialistas en gastroenterología a fin de realizar los pertinentes exámenes para descartar la enfermedad celiaca como la posible causa de presencia de alguna de las alteraciones bucales mencionadas.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad celiaca, manifestaciones clínicas, cavidad oral.

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

K. Maggiorani y col ISSN: 2244-8136

# CLINICAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE IN ORAL CAVITY

**ABSTRACT:** Celiac disease is systemic disorder due to a permanent intolerance to gluten proteins and sometimes affects the oral cavity. The aim of this work is based on describing the main clinical manifestations in the oral cavity in patients with celiac disease reported by the literature in recent years. Patients with celiac disease may have some of the following manifestations: enamel abnormalities, recurrent aphthous stomatitis, glossitis atrophic, dental caries, delayed eruption, angular cheilitis, lichen planus, xerostomia and geographic tongue. In all cases they have higher prevalence of any condition with respect to healthy subjects. They conclude that celiac patients are more likely to have oral lesions and the dentist should be alert to alert and guide the patient with specialists in gastroenterology to make the necessary tests to rule out celiac disease as the possible cause of the presence of any of the oral alterations mentioned.

**KEYWORDS:** celiac diasease, clinical manifestations, oral cavity.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca también llamada celiaquía es definida como un desorden sistémico específicamente una enteropatía crónica debida a una intolerancia permanente a proteínas del gluten y otras proteínas similares de determinados cereales en sujetos genéticamente predispuestos (1) . Entre los factores desencadenantes se encuentra el gluten como principal agente causal, además de factores genéticos y ambientales que también tienen cierto predominio en la aparición de la enfermedad (2). Cabe destacar que la enfermedad celiaca puede afectar diversos sistemas; principalmente el gastrointestinal causando diarrea, vomito, anorexia, distensión abdominal; además de esto suelen presentarse manifestaciones extradigestivas asociadas que incluyen anemia, astenia, hipoproteinemia, pérdida de peso, estatura

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

baja, edemas, dermatitis herpetiforme, reducción de la densidad ósea, trastornos en el crecimiento y manifestaciones bucales que incluyen estomatitis aftosa recurrente, hipoplasia del esmalte, lengua eritematosa, entre otras (2,3). Sin embargo la mayoría son asintomáticos o con manifestaciones leves (4), de allí clasifican a esta enfermedad en: forma típica, forma atípica, forma silente y en grupo de riesgo (5). No obstante, la literatura describe cuatro pilares para el diagnostico de esta enfermedad como lo son la clínica, los anticuerpos, la genética y la anatomía patológica (6). La enfermedad celiaca puede aparecer a cualquier edad de la vida, siendo de mayor frecuencia en edades adultas (2). Además, tiene una proporción de 2.8:1 entre hombres y mujeres[4]. Hasta hace aproximadamente 15 años era considerada una enfermedad poco frecuente pero en la actualidad, esta enfermedad parece ser un proceso frecuente, de distribución mundial, que puede afectar del 0,6 al 1% de la población (7), del mismo modo ha sido documentada en Norte y Sudamérica, Europa, el norte de África, sur y oeste de Asia, y Australia (8); sin embargo, en América Latina son pocos los datos epidemiológicos conocidos (9), y en Venezuela hasta la fecha ha sido poco investigada la prevalencia de la enfermedad celiaca según lo sugiere la revisión de la literatura.

Los conocimientos sobre la enfermedad están profundamente arraigados en muchos países sudamericanos, especialmente en Argentina y Brasil donde los centros especializados y las grandes sociedades celíacas existen desde hace mucho tiempo (10). Cabe destacar que en la revisión de la literatura en Venezuela solo se reportan estudios acerca de manifestaciones bucales en los cuales de manera fortuita establecen su relación con distintas enfermedades entre ellas la enfermedad celiaca, tal es el caso de un estudio en el año 2007 donde se señala una marcada relación entre la estomatitis aftosa recurrente y la enfermedad celiaca (11); sin embargo, en Venezuela no se reportan estudios en los que se aborden las

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

manifestaciones bucales de esta enfermedad.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que la meta de cualquier programa de tratamiento al enfermo crónico es lograr una adecuada calidad de vida a largo y a corto plazo, cubriendo aspectos físicos, mentales y nivel social (12). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca limitan de alguna forma la calidad de vida pudiendo generar una alta repercusión social y emocional a mediano o largo plazo y de no ser tratado puede actuar negativamente llevando a transgresiones alimentarias e incluso al abandono del tratamiento, con consecuencias en la salud psicofísica de estos pacientes (13). El odontólogo como profesional se debe involucrar en los tratamientos de esta condición y conforme junto con otros especialistas un equipo multidisciplinario que no solo traten la enfermedad sino que se encarguen de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El objetivo de este trabajo se basa en describir las principales manifestaciones clínicas bucales en los pacientes con enfermedad celiaca que reporta la literatura en los últimos 10 años.

## MANIFESTACIONES BUCALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA.

Los pacientes con enfermedad celiaca pueden presentar algunas de las siguientes manifestaciones: anomalías del esmalte, estomatitis aftosa recidivante, glositis atrófica, caries dental, erupción retardada, queilitis angular, liquen plano, xerostomía y lengua geográfica. Presentamos la evidencia científica disponible que las asocia con la enfermedad celíaca (8,9,10).

## ANOMALÍAS DEL ESMALTE.

A diferencia de los factores hereditarios, que suelen afectar al esmalte o a la dentina, los factores ambientales lesionan a menudo ambos tipos de tejidos duros así como la dentición temporal o permanente (14). Los paciente celiacos tiene mas prevalencia en la afección del esmalte. En el año 2004, se decide realizar un artículo con la finalidad de conocer la prevalencia de anomalías de esmalte, para ello se exploraron 213 pacientes celiacos y 80

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

controles. Las anomalías en el esmalte dental fueron encontradas en 43% y 37% en pacientes celiacos y controles respectivamente (15). Similarmente, ese mismo año otro estudio entre los niños y adolescentes con y sin enfermedad celíaca, reveló que la defectos del esmalte en sujetos con enfermedad celiaca fue de 83,3% (16). Con respecto al grado de hipoplasia en el esmalte se ha encontrando que los pacientes con enfermedad celiaca presentan alteraciones del esmalte en 26% siendo la gravedad de la hipoplasia de grado 1 y grado 2 (17).

Campisi G, *et al*. (18) en el año 2007 deciden realizar un estudio con el objetivo principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de enfermedades bucales, incluyendo lesiones en tejido blando y duro en pacientes con enfermedad celiaca en comparación con controles sanos. Para ello se seleccionaron 197 pacientes con enfermedad celiaca y 413 controles. Los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad celiaca revelan: defectos en el esmalte en 23% cifra mayor a la obtenida en el grupo control. Contrariamente, Mina S, *et al*. (19) en el año 2008 realizaron un estudio a fin de evaluar las alteraciones en el ecosistema bucal en los niños sintomáticos con enfermedad celiaca para establecer un patrón característico de marcadores orales que pueda ser utilizado como diagnóstico para dicha enfermedad, para ello se selecciono una muestra de 52 niños con enfermedad celiaca y 23 niños sanos como control. Los resultados revelan una baja frecuencia de alteraciones en la estructura del esmalte en niños con enfermedad celiaca, además señalan que estas estaban presentes en particular en la dentición permanente. Por otro lado, Bossu M, *et al*. (20) en el año 2007 realizaron una investigación titulada "Hipoplasia del esmalte en niños celíacos: un potencial marcador clínico de principios diagnóstico", con el objetivo de evaluar si la hipoplasia del esmalte de niños celíacos muestra características específicas en comparación con las hipoplasia del esmalte de niños no celíacos, todo esto a partir de evidencia basada en estudios microscópicos. Para ello fueron seleccionados 20 niños con

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

hipoplasia del esmalte en dientes temporales y permanentes, 10 los niños estaban afectados por enfermedad celiaca y 10 niños no celíacos. En general, los resultados revelan que la hipoplasia del esmalte en los niños celiacos tenía una distribución irregular en los prismas, con márgenes irregulares además de dispersa y escasa matriz interprismatica; pigmentaciones negras fueron evidentes tanto en la dentición permanente y como decidua por el contrario en el grupo de no celíacos el examen microscópico evidencio características estructurales diferentes. Los resultados obtenidos a partir de la pequeña muestra analizada confirman las diferencias estructurales concluyendo así que el esmalte hipoplásico de pacientes celíacos es más débil comparado con el esmalte de pacientes no celiacos. Similarmente, Avşar A, Kalaycı A, en el año 2008 (21) realizan un estudio con el objetivo de investigar la presencia y distribución de defectos en el desarrollo del esmalte y caries en los niños con enfermedad celiaca además de comparar los resultados obtenidos con un grupo control de niños sanos. Para ello se seleccionaron 64 niños diagnosticados con enfermedad celiaca y 64 niños sanos como grupo control. Se determinaron los defectos en el esmalte en 42,2% de los niños con enfermedad celiaca porcentaje mayor al obtenido en el grupo control, este estudio mostró claramente que los niños con enfermedad celiaca presentan mayor riesgo de defectos en el esmalte dental en comparación con niños sanos, además los defectos en el esmalte se asociaron con un aumento en la incidencia de caries (21) Posteriormente, Majorana A, *et al*. (22) en el año 2010 realizaron un estudio con el objetivo de investigar la prevalencia de defectos en el esmalte en niños con enfermedad celiaca. Para ello se agruparon 250 niños: 125 niños celíacos y 125 niños sanos, los resultados obtenidos reflejan defectos en el esmalte dental en 46,4% de los niños celiacos, porcentaje que supera al obtenido en sujetos sanos. Cheng J, *et al.(*23) en el año 2010 realizaron un estudio con el propósito de documentar la prevalencia de defectos en el desarrollo del esmalte y una historia de

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

las úlceras aftosas en un grupo de niños y adultos con enfermedad celiaca, para ello se incluyeron 67 pacientes con enfermedad celiaca y 69 controles sanos. Los resultados obtenidos revelan 51% con defectos en el esmalte en el grupo de pacientes con enfermedad celiaca, estas cifras son significativamente mayores a las obtenidas en el grupo control, de allí concluyen manifestando que la enfermedad celiaca se encuentra altamente asociada con los defectos del esmalte. Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que destaca los defectos del esmalte, haciendo especial énfasis en que los defectos en el esmalte pueden oscilar en dentición mixta o permanente entre el 9,5% al 95,9%, mientras que en los dientes deciduos la prevalencia es del 5,8% al 13,3%. Por otro lado, Erriu M, *et al.* (25) en el año 2011 deciden realizar una investigación con el objetivo de investigar la posible correlación entre la presencia específica de haplotipos (HLA) con la presencia o ausencia de estomatitis aftosa recurrente y los defectos en el esmalte dental, para ello se analizaron 98 pacientes celíacos que habían estado en una dieta libre de gluten durante al menos 1 año. Las cifras obtenidas revelan entre los 98 pacientes incluidos en este estudio el 28,6% presentó defectos en el esmalte dental. Similarmente, Acar S, *et al.(*26) en el año 2012 deciden realizar un estudio preliminar relacionado con los hallazgos bucales y parámetros salivales en niños con enfermedad celíaca, para ellos se reclutaron 35 pacientes con enfermedad celíaca y un grupo control de 35 pacientes sanos. Los resultados en los pacientes con enfermedad celiaca sugieren una prevalencia de defectos del esmalte dental de 40%, siendo dicha alteración significativamente de mayor frecuencia con respecto al grupo control de pacientes sanos.

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

Ertekin V, en el año 2012 (27) realizan un estudio titulado "Conclusiones orales en niños con enfermedad celíaca", para ello se seleccionaron 81 niños con enfermedad celiaca en distintas etapas de dentición y un grupo control de 20 niños sanos. Los resultados revelan 53,1% de defectos en el esmalte en niños con enfermedad celiaca, estos resultaron superan los obtenidos en el grupo control. Por otro lado, El-Hodhod M, *et al.* (28) en el año 2012 realizaron un estudio con la finalidad de detectar enfermedad celíaca en niños con defectos del esmalte dental. Para ello se incluyeron 140 niños con defectos del esmalte poniéndose a prueba para enfermedad celiaca, además de una cohorte de 720 niños sanos que representaban el grupo control. Los resultados indican que un 17,86% de los niños con defectos en el esmalte fueron diagnosticados con enfermedad celiaca resultado que supera los diagnósticos realizados en el grupo control. Posteriormente, Shteyer E, *et al.(*29) en el año 2013 deciden realizar un estudio titulado "Estado de salud oral y salival en relación con una dieta sin gluten en niños con enfermedad celíaca", para ello se agrupan 90 niños distribuidos de manera igualitaria: un grupo con enfermedad celiaca recién diagnosticada, un grupo con enfermedad celiaca tratada y un grupo control de niños sanos. Los resultados sugieren mayor prevalencia de hipoplasia del esmalte en los niños con enfermedad celiaca recién diagnosticada 66%. Trotta L, *et al.* (30) en el año 2013 realizaron una investigación con la finalidad de estudiar la prevalencia de defectos en el esmalte dental en adultos con enfermedad celíaca y la correlación con el grado de la lesión, para ello se agruparon 54 pacientes con enfermedad celiaca y clasificaron los defectos en el esmalte desde el grado 0 a 4 en función de su gravedad. Los resultados obtenidos sugieren defectos en el esmalte grado 0 en 85.2%, grado 1 en 33,3%, grado 2 en 29,6%, grado 3 en 14,8% y grado 4 en 7,4% de estos pacientes. Así mismo, estos resultados permitieron concluir que los defectos del esmalte grado 3 y 4 son comunes en la enfermedad celíaca en el adulto. Similarmente, Trandafir L, *et*

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

*al*.(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destacan los defectos en el esmalte, del mismo modo indican que los defectos en el esmalte dental y estomatitis aftosa recurrente son los más comunes y están bien documentados entre las manifestaciones de esta enfermedad; haciendo énfasis en los defectos en el esmalte son más comunes en los dientes permanentes esta diferencia puede explicarse por el hecho de que las coronas de los dientes permanentes se desarrollan entre los primeros meses de vida y el séptimo año, es decir, después de la introducción de gluten en la dieta, mientras que el desarrollo de los dientes deciduos se produce principalmente en el útero. Zùñiga M, Mora E, en el año 2014 deciden realizar una investigación titulada "Auditoria clínica para el diagnóstico de la enfermedad celiaca", para ello se reclutan 48 médicos que laboran en centros hospitalarios. En los resultados 5 de los médicos indican los defectos del esmalte entre las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad. Así mismo (32). Posteriormente, Cantekin K, *et al.* (33) en el año 2015 con la finalidad de determinar la presencia y distribución de defectos en el esmalte, estomatitis aftosa recurrente en niños con enfermedad celíaca comparando los resultados con un grupo control sano, para ello se reclutaron 25 pacientes con enfermedad celiaca y 25 pacientes sanos. Los resultados obtenidos señalan 48% de defectos en el esmalte en el grupo de pacientes con enfermedad celiaca reflejando diferencias estadísticamente significativas con el grupo control.

**ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE.**

La estomatitis aftosa recidivante son ulceraciones bucales recidivantes, llamadas comúnmente aftas, se caracteriza por la aparición de una o más ulceras dolorosas con pérdida de la continuidad

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

del epitelio, variable en forma, número y tamaño. Cura en pocos días, semanas o meses dependiendo de los factores de riesgo que la desencadenen, los ataques pueden repetirse periódicamente. El Afta es una lesión muy antigua, cuya prevalencia se observa en casi todas las edades, en diferentes clases sociales, razas, sexo; en suma, es una lesión que se registra mundialmente y sus causas, en la actualidad, no están del todo definidas, por lo que se le considera multifactorial; (34) sin embargo, la estomatitis aftosa recidivante se asocia con trastornos gastrointestinales crónicos y otros trastornos sistémicos. (14). Pacho J, Piñol F, en el año 2006 deciden realizar una revisión exhaustiva titulada "Lesiones bucales relacionadas con las enfermedades digestivas", en dicha revisión destaca la estomatitis aftosa recurrente como lesión bucal frecuente en enfermedades inflamatorias crónicas del intestino específicamente en la enfermedad celiaca (35) Por otro lado, Procaccini M, *et al*.(17) en el año 2007 realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia de cambios orales en los tejidos blandos y duros considerando su relación con enfermedad celíaca verificando si estos casos son más propensos a ser afectados por cualquiera de las enfermedades orales. Para ello se selecciono una muestra de 50 pacientes con enfermedad celiaca y un grupo de control de pacientes sanos. Los resultados obtenidos revelan episodios de estomatitis aftosa recurrente en 36% del grupo de pacientes con enfermedad celiaca. Del mismo modo, Acosta M, Labrador I, en el año 2007 realizaron una revisión sistemática con el fin actualizar al odontólogo infantil y general en los nuevos medicamentos y sustancias usadas mundialmente para el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. Así mismo, esta revisión señala una marcada relación entre la estomatitis aftosa recurrente y diferentes patologías entre las que destaca la enfermedad celíaca (36). Posteriormente, Campisi G, *et al.* (18) en el año 2007 deciden realizar un estudio con el objetivo principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de enfermedades bucales, incluyendo lesiones en tejido

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

blando y duro en pacientes con enfermedad celiaca en comparación con controles sanos. Para ello se seleccionaron 197 pacientes con enfermedad celiaca y 413 controles. Los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad celiaca revelan: estomatitis aftosa recidivante en 19% cifra mayor a la obtenida en el grupo control. Por otra parte, da Silva P, *et al.* *(*37) en el año 2008 deciden realizar una investigación referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celíaca", para ello fue referida una paciente de 39 años de edad con la principal queja de "presencia de aftas en la boca", dicha paciente había sido previamente diagnosticada con enfermedad celiaca. En el examen intraoral se evidenciaron tres lesiones en la mucosa oral, una lesión sintomática ulcerada bien definida rodeada por un halo eritematoso que se ubicaba en la parte anterior del piso de boca, una segunda lesión con las mismas características descritas pero ubicada en el fondo del surco vestibular y una última lesión eritematosa con varias ulceraciones sintomática ubicada en los ápices por lingual, del mismo modo la paciente manifiesta desde que se le indico seguir una dieta libre de gluten presenta sensación de sequedad en la boca. Así pues, esta investigación revela uno de los principales signos orales asociados con enfermedad celiaca es la estomatitis aftosa recurrente además de lengua depapilada. De igual forma, Campisi G, *et al.(*38) en el año 2008 realizan una investigación a fin de evaluar la prevalencia de las úlceras aftosas y el impacto de una dieta sin gluten. Para ello se agruparon 844 sujetos, de los cuales 269 eran pacientes con enfermedad celiaca y un grupo control integrado por 575 sujetos sanos. En los resultados obtenidos se evidenciaron úlceras aftosas en 22,7% de los pacientes con enfermedad celiaca porcentaje superior al obtenido en el grupo de control, posteriormente a los pacientes con enfermedad celiaca que presentaron ulceras se les indico visitas de 1 año, el 71,7% no habían tenido ninguna úlcera aftosa, mientras que en el 8,7% las úlceras se redujeron en frecuencia y gravedad y el

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

19,6% no tuvo ningún cambio en la historia de las úlceras; todo estos indica que se ha encontrado una asociación entre la enfermedad celiaca y las ulceras aftosas y que estas deben considerarse un indicador de riesgo para la enfermedad celiaca, además la dieta libre de gluten conduce a una mejora en las ulceras aftosas. Cheng J, *et al.(*23) en el año 2010 realizaron un estudio con el propósito de documentar la prevalencia de defectos en el desarrollo del esmalte y una historia de las úlceras aftosas en un grupo de niños y adultos con enfermedad celiaca, para ello se incluyeron 67 pacientes con enfermedad celiaca y 69 controles sanos. Los resultados obtenidos revelan 42,4% con ulceras en el grupo de pacientes con enfermedad celiaca, estas cifras son significativamente mayores a las obtenidas en el grupo control, de allí concluyen manifestando que la enfermedad celiaca se encuentra altamente asociada con los defectos del esmalte. Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que señalan las aftas recurrentes.

Por otro lado, Erriu M, *et al.* (25) en el año 2011 deciden realizar una investigación con el objetivo de investigar la posible correlación entre la presencia específica de haplotipos (HLA) con la presencia o ausencia de estomatitis aftosa recurrente y los defectos en el esmalte dental, para ello se analizaron 98 pacientes celíacos que habían estado en una dieta libre de gluten durante al menos 1 año. Las cifras obtenidas revelan entre los 98 pacientes incluidos en este estudio el 38,8% se vieron afectados por estomatitis aftosa recidivante antes de la dieta sin gluten. Similarmente Şirin Y, *et al.* (39) en el año 2012 deciden realizar una investigación titulada "Importancia clínica de la enfermedad celiaca en pacientes con estomatitis aftosa recurrente", para ello se seleccionaron 82 pacientes remitidos con

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

estomatitis aftosa recurrente y 82 pacientes sanos. Los resultados obtenidos revelan un solo paciente con enfermedad celiaca del grupo con estomatitis aftosa recurrente y ningún paciente con enfermedad celiaca en el grupo control. De este modo concluyen indicando que no existe un vínculo aparente entre la estomatitis aftosa recurrente y enfermedad celiaca, sin embargo la regurgitación de ácido gástrico a la cavidad oral si puede inducir a la formación de la estomatitis aftosa recurrente en pacientes con enfermedad celiaca. Acar S, *et al.(*26) en el año 2012 deciden realizar un estudio preliminar relacionado con los hallazgos bucales y parámetros salivales en niños con enfermedad celíaca, para ellos se reclutaron 35 pacientes con enfermedad celíaca y un grupo control de 35 pacientes sanos. Los resultados en los pacientes con enfermedad celiaca sugieren una prevalencia de estomatitis aftosa de 37%, siendo dicha alteración significativamente de mayor frecuencia con respecto al grupo control de pacientes sanos. Ertekin V, en el año 2012 realizan un estudio titulado "Conclusiones orales en niños con enfermedad celíaca", para ello se seleccionaron 81 niños con enfermedad celiaca en distintas etapas de dentición y un grupo control de 20 niños sanos. Los resultados revelan 48,1% de estomatitis aftosa recidivante en niños con enfermedad celiaca, estos resultaron superan los obtenidos en el grupo control (27).

Por otra parte, Matamoros E, en el año 2014 decide realizar una revisión sistemática con el objetivo de comprender las diferentes formas de intolerancia al gluten y conocer sus múltiples manifestaciones cutáneas con implicancia en la práctica dermatológica. En dicha revisión señalan las manifestaciones de la enfermedad celiaca y en las mismas se encuentran las manifestaciones secundarias o debidas a la mala absorción destacando aftas orales (40).

Parra R, en el año 2014 decide realizar una revisión sistemática y un meta-análisis referente a la "Prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica", dicha revisión nos provee información que señala la

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

enfermedad celiaca como una enfermedad sistémica reconocida que puede afectar cualquier tipo de sistema produciendo innumerable manifestaciones clínicas entre las que destaca la estomatitis aftosa presentada en cavidad bucal (41).

Trandafir L, *et al*.(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destaca la estomatitis aftosa recurrente, del mismo modo indican que los defectos en el esmalte dental y estomatitis aftosa recurrente son los más comunes y están bien documentados entre las manifestaciones de esta enfermedad.

Posteriormente, Cantekin K, *et al.* (33) en el año 2015 con la finalidad de determinar la presencia y distribución de defectos en el esmalte, estomatitis aftosa recurrente en niños con enfermedad celíaca comparando los resultados con un grupo control sano, para ello se reclutaron 25 pacientes con enfermedad celiaca y 25 pacientes sanos. Los resultados obtenidos señalan 44% de estomatitis aftosa recurrente en el grupo de pacientes con enfermedad celiaca reflejando diferencias estadísticamente significativas con el grupo control.

## GLOSITIS ATRÓFICA.

Nombres alternativos: Inflamación de la lengua; Infección lingual; Lengua lisa; Glosodini**a**; Síndrome de la boca ardiente **(**42**)** La glositis atrófica se define como la aparición de aéreas focales eritematosas e hipersensibles en la lengua, causada por la pérdida de las papilas filiformes, aumento de tamaño y enrojecimiento de las papilas fungiformes y adelgazamiento del epitelio (14) La glositis con frecuencia es un síntoma de otras afecciones, como: reacción alérgica a productos de higiene dental, comida, o medicinas, síndrome de Sjogren, infecciones por bacterias, hongos o virus (incluso el herpes oral), afecciones cutáneas que afectan la boca, factores hormonales y ciertas deficiencias **v**itamínicas (42). Entre los síntomas de la

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

glositis se incluyen: dificultad para masticar, deglutir o hablar, superficie lisa de la lengua, lengua sensible, adolorida o inflamada, color rojo pálido o brilloso en la lengua e inflamación lingual, pudiendo aparecer de manera rápida o desarrollarse con el tiempo (42). Pacho J, Piñol F, en el año 2006 deciden realizar una revisión exhaustiva titulada "Lesiones bucales relacionadas con las enfermedades digestivas", en dicha revisión destaca la estomatitis aftosa recurrente y la glositis como lesiones bucales frecuentes en enfermedades inflamatorias crónicas del intestino específicamente en la enfermedad celiaca (35) Por otro lado, Procaccini M, *et al*.(17) en el año 2007 realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia de cambios orales en los tejidos blandos y duros considerando su relación con enfermedad celíaca verificando si estos casos son más propensos a ser afectados por cualquiera de las enfermedades orales. Para ello se selecciono una muestra de 50 pacientes con enfermedad celiaca y un grupo de control de pacientes sanos. Los resultados obtenidos reportan 4 casos de glositis atrófica.

Por su parte, Campisi G, *et al*. [18] en el año 2007 deciden realizar un estudio con el objetivo principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de enfermedades bucales, incluyendo lesiones en tejido blando y duro en pacientes con enfermedad celiaca en comparación con controles sanos. Para ello se seleccionaron 197 pacientes con enfermedad celiaca y 413 controles. Los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad celiaca revelan: glositis atrófica en 16% cifra mayor a la obtenida en el grupo control.

Similarmente, da Silva P, *et al. (*37) en el año 2008 deciden realizar una investigación referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celíaca", para ello fue referida una paciente de 39 años de edad con la principal queja de "presencia de aftas en la boca", dicha paciente había sido previamente diagnosticada con enfermedad celiaca. En el examen intraoral se evidenciaron tres lesiones en la mucosa oral, una lesión sintomática

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

ulcerada bien definida rodeada por un halo eritematoso que se ubicaba en la parte anterior del piso de boca, una segunda lesión con las mismas características descritas pero ubicada en el fondo del surco vestibular y una última lesión eritematosa con varias ulceraciones sintomática ubicada en los ápices por lingual, del mismo modo la paciente manifiesta desde que se le indico seguir una dieta libre de gluten presenta sensación de sequedad en la boca. Así pues, esta investigación revela entre los principales signos orales asociados con enfermedad celiaca la glositis.

Posteriormente, Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que señalan la glositis atrófica. Por su parte, Erriu M, *et al.* (43) en el año 2012 se proponen reportar un caso en titulado "Glositis atrófica idiopática como la única forma clínica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca", para ello examinan a una paciente femenina de 17 años de edad en la que se evidencio atrofia de las papilas filiformes con úlceras; teniendo en cuenta que la paciente proviene de Cerdeña zona con una alta frecuencia de enfermedad celiaca se convirtió en la primera sospecha como posible causa de la deficiencia de vitamina B12. Como primer paso, se pidió una muestra de sangre para determinar la deficiencia de vitamina, pruebas de anticuerpos AGAs, tTG y EMA, dichas pruebas hematológicas mostraron una deficiencia de vitamina y resultados positivos para las pruebas de anticuerpos; posteriormente decide realizarse una consulta con gastroenterología a fin de realizar una pequeña biopsia de intestino delgado, con base a los resultados de esta se logro realizar el diagnóstico de enfermedad celiaca. La paciente fue tratada mediante la exclusión de gluten de su dieta y después de cinco meses se repitió el examen intraoral donde fue

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

posible verificar la remisión de las lesiones. Dos conclusiones importantes se puede llegar desde este reporte de caso; primero, el papel fundamental que jugó la condición oral sola en la búsqueda destacando las formas atípicas de la enfermedad celiaca y la segunda, la importancia de investigar las anomalías sistémicas, en los casos en que existe una condición de lengua como glositis atrófica y cuando es imposible identificar las causas locales.

Matamoros E, en el año 2014 decide realizar una revisión sistemática con el objetivo de comprender las diferentes formas de intolerancia al gluten y conocer sus múltiples manifestaciones cutáneas con implicancia en la práctica dermatológica. En dicha revisión señalan las manifestaciones de la enfermedad celiaca y en las mismas se encuentran las manifestaciones secundarias o debidas a la mala absorción destacando la glositis (40). Trandafir L, *et al*. (31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destaca la glositis atrófica. Posteriormente, Luchesse A, *et al.(*44) en el año 2012 se proponen realizar un artículo titulado "Glosodinia y enfermedad celiaca", para ello reportan el caso de un paciente femenino de 72 años de edad que refiere una sensación de ardor bucal con un aumento a la hora de comer, dicha sintomatología data de cuatro meses y no presenta ningún otro síntoma, en su historial médico incluía una anterior pancreatitis crónica, además de ser fumador de 10 cigarrillos por día. En la exploración clínica las anormalidades fueron evidentes, en este contexto se decide realizarle una serie de pruebas de laboratorio entre ellas las pruebas de anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular cuyos resultados fueron positivos en base a esto se decide consultar con gastroenterología

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

sometiendo a la paciente a una biopsia de intestino delgado confirmando el diagnostico de enfermedad celiaca. La paciente fue instruida para seguir una dieta libre de gluten y la sintomatología remitió en el plazo de 1 mes después iniciada la dieta.

**CARIES DENTAL.**

La caries dental es una enfermedad muctifactorial que implica una interacción entre los dientes, la saliva y la microflora oral como factores del huésped, y la dieta como factor externo. La enfermedad es una forma singular de infección en la cual se acumulan cepas específicas de bacterias sobre la superficie del esmalte, donde elaboran productos ácidos y proteolíticos que desmineralizan la superficie y digieren su matriz orgánica. Una vez que ha tenido lugar la penetración del esmalte, el proceso patológico evoluciona a través de la dentina hacia la pulpa. Si dicho proceso no se detiene el diente resulta totalmente destruido. [14]

Beltri P, *et al*. (15) en el año 2004, deciden realizar un artículo con la finalidad de conocer la prevalencia de anomalías de esmalte y el índice de caries en pacientes celiacos y comparar los resultados con los obtenidos en un grupo control, para ello se exploraron 213 pacientes celiacos y 80 controles. El índice de caries aplicando el CAOD revelo 2.69 en los pacientes celiacos y 3,27 los controles, a pesar de ser superior en los controles no es una diferencia estadísticamente significativa, esto induce a concluir que el factor que más influye en el paciente celiaco en su baja incidencia de caries es el control en la dieta. Similarmente, Privolou C, Vanderas A, *et al*.(16) en el año 2004, realizaron un estudio con el propósito de aclarar las diferencias en la prevalencia de defectos en el esmalte y caries dental entre los niños y adolescentes con y sin enfermedad celíaca, para ello seleccionaron 27 pacientes con enfermedad celíaca y 27 niños correspondientes al grupo control, este estudio proporciona evidencia de que enfermedad celíaca no aumenta el riesgo de caries dental. Posteriormente, Mina S, *et al*.(19) en el año 2008 realizaron un estudio a fin de evaluar las alteraciones en

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

el ecosistema bucal en los niños sintomáticos con enfermedad celiaca para establecer un patrón característico de marcadores orales que pueda ser utilizado como diagnóstico para dicha enfermedad, para ello se selecciono una muestra de 52 niños con enfermedad celiaca y 23 niños sanos como control. Los indicadores de caries, la higiene bucal y la salud gingival de la población celiaca no mostraron variaciones significativas en comparación con los niños sanos. Sin embargo, Avşar A, Kalaycı A, en el año 2008 realizan un estudio con el objetivo de investigar la presencia y distribución de defectos en el desarrollo del esmalte y caries en los niños con enfermedad celiaca además de comparar los resultados obtenidos con un grupo control de niños sanos. Para ello se seleccionaron 64 niños diagnosticados con enfermedad celiaca y 64 niños sanos como grupo control. Se determinaron 17% de niños libres en el grupo celiaco y 38% de niños libres de caries en el grupo control, demostrando claramente que el grupo celiaco tiene mayor riesgo a caries y este riesgo está asociado a los defectos del esmalte (21) Contrariamente, Acar S, *et al.(*26) en el año 2012 deciden realizar un estudio preliminar relacionado con los hallazgos bucales y parámetros salivales en niños con enfermedad celíaca, para ellos se reclutaron 35 pacientes con enfermedad celíaca y un grupo control de 35 pacientes sanos. Los resultados obtenidos en la experiencia de caries no revelan grandes diferencias entre los grupos.

**ERUPCIÓN RETARDADA.**

La erupción retardada se refiere por lo general a la primera parición de dientes temporales en relación con el intervalo de edad normal. Este trastorno es relativamente raro y suele ser idiopático o estar asociado a ciertas patologías sistémicas o a factores locales. La erupción retardada de los dientes permanentes puede ser consecuencia de los mismos procesos locales y sistémicos que originan el retraso en la erupción de los dientes temporales (14).

Campisi G, *et al*. (18) en el año 2007 deciden realizar un estudio con el objetivo

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de enfermedades bucales, incluyendo lesiones en tejido blando y duro en pacientes con enfermedad celiaca en comparación con controles sanos. Para ello se seleccionaron 197 pacientes con enfermedad celiaca y 413 controles. Los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad celiaca revelan: erupción retardada en 27% cifra mayor a la obtenida en el grupo control. Posteriormente, Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que señalan la erupción retardada.

Ertekin V, en el año 2012 realizan un estudio titulado "Conclusiones orales en niños con enfermedad celíaca", para ello se seleccionaron 81 niños con enfermedad celiaca en distintas etapas de dentición y un grupo control de 20 niños sanos. Los resultados revelan 13,6% de dientes ausentes en niños con enfermedad celiaca, estos resultaron superan los obtenidos en el grupo control (27). Similarmente, Trandafir L, *et al*.(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destaca la erupción retardada.

**QUEILITIS ANGULAR.**

Nombres alternativos: Boquera, Candidiasis angular, Estomatitis angular, Estomatitis comisural, Perlada, Perleche, Queilitis comisural, Queilosis (45). La queilitis es el más común para designar estados inflamatorios de la submucosa labial o comisuras labiales en forma de boqueras (45)

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

La queilitis puede evolucionar en pacientes dentados y desdentados, en los que la disminución de la altura facial oclusiva favorece el contacto continuo con la saliva, que pudiera deberse a que la reducción de la altura y el ajuste de los labios entre sí, y parte de la piel próxima a las comisuras, forman un pliegue que se mantiene húmedo por la saliva, se macera y se infecta. Se considera que esta disminución es la causa que con mayor frecuencia provoca la enfermedad, aunque existen otras, como por ejemplo: la moniliasis o candidiasis, VIH, trastornos nutricionales; trastornos hematológicos, sin embargo, no son índices patognomónicos que permiten precisar el carácter de dicha alteración (45)

Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que señalan la queilosis. Por otra parte, Matamoros E, en el año 2014 decide realizar una revisión sistemática con el objetivo de comprender las diferentes formas de intolerancia al gluten y conocer sus múltiples manifestaciones cutáneas con implicancia en la práctica dermatológica. En dicha revisión señalan las manifestaciones de la enfermedad celiaca y en las mismas se encuentran las manifestaciones secundarias o debidas a la mala absorción destacando queilitis angular (40). Similarmente, Trandafir L, *et al.*(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destaca la queilosis oral. Por su parte, da Silva P, *et al.(*37) en el año 2008 deciden realizar una investigación referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celíaca", para ello fue

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

referida una paciente de 39 años de edad con la principal queja de "presencia de aftas en la boca", dicha paciente había sido previamente diagnosticada con enfermedad celiaca. En el examen intraoral se evidenciaron tres lesiones en la mucosa oral, una lesión sintomática ulcerada bien definida rodeada por un halo eritematoso que se ubicaba en la parte anterior del piso de boca, una segunda lesión con las mismas características descritas pero ubicada en el fondo del surco vestibular y una última lesión eritematosa con varias ulceraciones sintomática ubicada en los ápices por lingual, del mismo modo la paciente manifiesta desde que se le indico seguir una dieta libre de gluten presenta sensación de sequedad en la boca. Así pues, esta investigación revela entre los principales signos orales asociados con enfermedad celiaca la queilitis angular.

**LIQUEN PLANO.**

El liquen plano oral es un desorden del epitelio escamoso, es una lesión en forma de "puntos, líneas y rayas de color blanco que dibujan en conjunto una red o retículo dendriforme similares a las hojas del helecho, a un encaje o a mosaicos"(46).

Existen diferentes motivos por los que puede acabar desarrollándose un liquen plano. De hecho, muchos de ellos son inciertos, y en ocasiones se habla de esta enfermedad como de causa idiopática, ya que es difícil precisar a qué es debida. En cualquiera de los casos, la literatura sí recoge diversas explicaciones que justificarían su aparición, tales como: factores psíquicos, fármacos, materiales odontológicos, factores microbiológicos e inmunológicos (46). Rashid M, *et al*. (24) en el año 2011 deciden realizar una revisión exhaustiva con el propósito de destacar las manifestaciones bucales comunes de la enfermedad celíaca y proporcionar una guía clínica a los odontólogos para el manejo de pacientes con sospecha de este trastorno, en la misma se agrupan las manifestaciones bucales de la enfermedad celiaca entre las que señalan el liquen plano. Similarmente, Trandafir L, *et al*.(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las manifestaciones orales, entre las que destaca liquen plano.

**XEROSTOMÍA.**

Nombres alternativos: Asialorrea, Hiposalivación o Boca seca. (47). La xerostomía se define como una sensación subjetiva de disminución o ausencia de la secreción salival. El origen de este trastorno es múltiple, pudiendo ser el resultado de una alteración localizada sobre las glándulas productoras de la saliva, o bien el resultado de un desequilibrio o alteración de índole sistémica. De este modo, entre las posibles causas de este trastorno encontramos enfermedades crónicas, destacando diabetes mellitus no controlada, tuberculosis crónica, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, anemia hemolítica, linfomas malignos e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Además de lo anterior, la xerostomía puede ser el resultado de determinadas alteraciones autoinmunes, como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico, o de modo muy frecuente entre pacientes oncológicos que reciben tratamiento con poliquimioterapia y radioterapia en regiones próximas al cuello (47).

Ertekin V, en el año 2012 realizan un estudio titulado "Conclusiones orales en niños con enfermedad celíaca", para ello se seleccionaron 81 niños con enfermedad celiaca en distintas etapas de dentición y un grupo control de 20 niños sanos. Los resultados revelan 58% de xerostomía en niños con enfermedad celiaca, estos resultaron superan los obtenidos en el grupo control (27). Similarmente, Trandafir L, *et al*.(31) en el año 2014 realizaron una búsqueda exhaustiva referente a las "Manifestaciones orales de la enfermedad celiaca en niños", en la misma señalan que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad celiaca presentan síntomas atípicos, uno de ellos están representados por las

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

manifestaciones orales, entre las que destaca la xerostomía.

## LENGUA GEOGRÁFICA.

Nombres alternativos: Glositis migratoria benigna, Glositis exfoliativa, Parches linguales. (35-48). Son parches irregulares en la superficie de la lengua que dan una apariencia similar a un mapa. El patrón en la superficie lingual puede cambiar rápidamente. Este cambio en el patrón se presenta cuando hay una pérdida de las diminutas proyecciones digitiformes, llamadas papilas gustativas, en la superficie lingual, lo cual hace que las áreas de la lengua se aplanen. Se dice que estas áreas están "desnudas" y pueden persistir durante más de un mes (48), la lengua geográfica es un tipo de glositis (42), Clínicamente, la lesión puede ser asintomática, aunque algunos pacientes refieren ardor o hipersensibilidad de la lengua, de intensidad variable (35).

La causa específica de la lengua geográfica se desconoce, aunque es posible que esté relacionada con la deficiencia de vitamina B. Otras causas pueden abarcar irritación a causa de la ingestión de alimentos calientes o picantes, o el consumo de alcohol. Esta afección parece ser menos común en los fumadores (48)

Campisi G, *et al*. (18) en el año 2007 deciden realizar un estudio con el objetivo principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de enfermedades bucales, incluyendo lesiones en tejido blando y duro en pacientes con enfermedad celiaca en comparación con controles sanos. Para ello se seleccionaron 197 pacientes con enfermedad celiaca y 413 controles. Los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad celiaca revelan: lengua geográfica en 7% cifra mayor a la obtenida en el grupo control.

## CONCLUSIÓN

La presente revisión nos permite concluir que el cuadro de manifestaciones más comunes en pacientes con enfermedad celiaca está representado por alteraciones en el esmalte dental, estomatitis aftosa recurrente, glositis atrófica, caries dental, erupción retardada, queilitis angular,

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

liquen plano, xerostomía y lengua geográfica. Con base a estos resultados se sugiere profundizar más sobre las manifestaciones relacionadas con la mencionada enfermedad, siendo la sintomatología aquí abordada una herramienta esencial que en conjunto con una correcta anamnesis pudiera servir a los odontólogos para alertar y orientar al paciente con especialistas en gastroenterología a fin de realizar los pertinentes exámenes para descartar la enfermedad celiaca como la posible causa de presencia de alguna de las alteraciones bucales mencionadas.

## REFERENCIAS

1. Fernández LI, Torre NF, Velayos BJ, Nocito MC, González JM, Garrote JA. Problemas diagnostico en la enfermedad celiaca del adulto. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) [Internet]. 2008; [citado 14 mayo 2015]; 100 (1): 24-28. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n1/original4.pdf

2. Rodrigues S. Enfermedad celiaca. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2010; [citado 26 septiembre 2015]; 34 (2); 49-59. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n2enfCeliaca.pdf

3. Rizzo PV, Ayres N, Sarli R, Sarcillo A. Enfermedad celiaca y su relación con la cavidad bucal. Rev Fac. Odontología UNcuyo [Internet]. 2014; [citado 14 mayo 2015]; 8 (1): 33-36. Disponible en: http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/6010/rizzorfo-812014.pdf

4. Santiago R. Prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis [Internet]. 2014; [citado 26 septiembre 2015]. Disponible en: http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/9004/1016019952-1.pdf?sequence=3&isAllowed=y

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

5. Heredia CP, Castro FP, Palma JH. Enfermedad celíaca del adulto. Rev Méd Chile [Internet]. 2007; [citado 6 mayo 2015]; 135 (9): 1186-1194. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000900015&script=sci_arttext

6. Díaz MM, Romero AL, De Castro OM, Jiménez MA. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. Vox Paediatrica [Internet]. 2012; [citado 6 mayo 2015]; XIX (2): 28-33. Disponible en: http://www.spaoyex.es/sites/default/files/pdf/voxpaed19.2pags28-33.pdf

7. Fabiano F, Lista D, Torres J, Urquiola A. Primer estudio de prevalencia de la condición celíaca en Venezuela. Rev GEN [Internet]. 2013; [citado 14 mayo 2015]; 67 (4): 203-207. Disponible en: http://www.nutriwhitedietas.com/wp-content/uploads/2014/08/Revista-Gen.-Vol-67.Numero-4.-2013-2.pdf

8. Ligorría M. "Estudio de prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con síndrome de intestino irritable" [Internet]. 2011; [citado 26 septiembre 2015]. Disponible en: http://www.postgradofcm.edu.ar/ProduccionCientifica/TrabajosCientificos/75.pdf

9. Wilches A, Gómez C. Enfermedad celíaca en niños. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2010; [citado 26 septiembre 2015]; 5 (2): 204-213. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572010000200013&script=sci_arttext

10. Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2005; [citado 26 septiembre 2015]; 35:46-55. Disponible en: http://www.fundacionconvivir.cl/descargas/publicaciones/mapa-mundial-enfermedad-celiaca.pdf

11. Acosta M, Labrador I. Actualización en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente a través de

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

una revisión bibliográfica. Odous científica [revista en Internet]. 2007 [acceso 29 de agosto de 2015]; VIII (1): 57-64. Disponible en: http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v8n1/8-1-6.pdf

12. Arbelo TF, Díaz TL, Pérez ER, Milán RP, Luaces EF. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2002. [citado 6 junio 2015]; 18 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000300007&script=sci_arttext

13. Pico M, Spirito MF, Roizen M. Calidad de vida en niños y adolescentes conenfermedad celíaca: Versión argentina delcuestionario específico CDDUX. Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2012; [citado 6 junio 2015]; 42 (1 ): 12-19. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199323373008

14. Sapp, P., Lewis, R. (2005). Anatomía Patológica. Editorial Elsevier Mosby. Segunda Edicion.

15. Beltri P, Barberia E, Polanco I, Planells P. Estudio comparativo de las anomalías del esmalte dentario y caries en niños con enfermedad celiaca y controles. Odontol Pediátr [revista en Internet]. 2004 [acceso 29 de agosto de 2015]; 12 (3): 118-122. Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Elena_Barberia/publication/257921136_Estudio_comparativo_de_las_anomalas_del_esmalte_dentario_y_caries_en_nios_con_enfermedad_celiaca_y_controles/links/02e7e52617e3bbb7ea000000.pdf

16. Privolou C, Vanderas A, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. Eur J Paediatr Dent [revista en Internet]. 2004 [acceso 28 de abril de 2015]; (2): 102-106. Disponible en:

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

http://admin.ejpd.eu/download/2004-02-08.pdf

17. Procaccini M et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. Head & Face Medicine [revista en Internet]. 2007[acceso 15 de julio de 2015]; 25 (3):1-6. Disponible en: http://www.head-face-med.com/content/pdf/1746-160X-3-25.pdf

18. Campisi G et al. Oral pathology in untreated coelic disease. Aliment Pharmacol Ther [revista en Internet]. 2007 [acceso 15 de julio de 2015]; 26: 1529–1536. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x/pdf

19. Mina S, Azcurra A, Dorronsoro S, Brunotto M. Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. Acta Odontol. Latinoam [revista en Internet]. 2008[acceso 15 de julio de 2015]; 21 (2): 121-126. Disponible en: http://www.actaodontologicalat.com/archivo/v21n2/fulltext/articulo2.pdf

20. Bossu M, Bartoli A, Orginisi G, Luppino E, Polimeni A. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. Eur J Paediatr Dent [revista en Internet]. 2007 [acceso 15 de julio de 2015]; 1: 31-37. Disponible en: http://admin.ejpd.eu/download/2007-01-05.pdf

21. Avşar A, Kalaycı A. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. Turk. J. Pediatr [revista en Internet]. 2008 [acceso 15 de julio de 2015]; 50: 45-50. Disponible en: http://www.turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf_TJP_467.pdf

22. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeri A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

dental enamel defects in children. A case–control study [abstract]. Int J Paediat Dent [revista en Internet]. 2010[acceso 08 de julio de 2015]; 20 (2); 119–124. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-263X.2009.01028.x/full

23. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya M, Green P. The Association Between Celiac Disease, Dental Enamel Defects, and Aphthous Ulcers in a United States Cohort. J Clin Gastroenterol [revista en Internet]. 2010 [acceso 29 de agosto de 2015]; 44 (3): 191-194. Disponible en: http://celiacdisease.sklad.cumcweb.org/sites/default/files/The-association-between-celiac-disease-dental-enamel-defects-and-aphthous-ulcers-in-a-United-States-cohort.pdf

24. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral Manifestations of Celiac Disease: A Clinical Guide for Dentists. J Can Dent Assoc [revista en Internet]. 2011 [acceso 15 de julio de 2015]; 77: b39: 1-6. Disponible en: http://www.happyhealthyteeth.com/wpt/blog-docs/jcda-oral-manifestations-of-celiac-article.pdf

25. Erriu M, Sanna S, Nucaro A, Orrù G, Garau V, Montaldo C. HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. Open Dent J[revista en Internet]. 2011 [acceso 15 de julio de 2015]; 5: 174-178. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227877/

26. Acar S, Yetkiner A, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arikan C. Oral Findings and Salivary Parameters in Children with Celiac Disease: A Preliminary Study. Med Princ Pract [revista en Internet]. 2012 [acceso 15 de julio de 2015]; (21): 129–133. Disponible en: http://www.karger.com/Article/Pdf/331794

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

27. Ertekin V, Sümbüllü M, Tosun M, Selimoğlu M, Kara M, Kiliç N. Oral findings in children with celiac disease. Turk J Med Sci [revista en Internet]. 2012 [acceso 15 de julio de 2015]; 42 (4): 613-617. Disponible en: http://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-12-42-4/sag-42-4-9-0909-286.pdf

28. El-Hodhod M, El-Agouza I, Abdel-Al H, Kabil N, Bayomi K. Screening for Celiac Disease in Children with Dental Enamel Defects. ISRN Pediatrics [revista en Internet]. 2012 [acceso 15 de julio de 2015]; 2012. Disponible en: https://scholar.google.co.ve/scholar?q=Screening+for+Celiac+Disease+in+Children+with+Dental+Enamel+Defects&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart&sa=X&ved=0CBkQgQMwAGoVChMIv4_ykYbrxgIVxSweCh1hYAAK

29. Shteyer E et al. Oral Health Status and Salivary Properties in Relation to Gluten-free Diet in Children with Celiac Disease. *J* Pediatr Gastroenterol Nutr [revista en Internet]. 2013[acceso 15 de julio de 2015]; 57: 49–52. Disponible en: http://www.hadassah.org.il/media/2944648/teeth.celiac.pdf

30. Trotta L et al. Dental enamel defects in adult coeliac disease: Prevalence and correlation with symptoms and age at diagnosis [abstract]. Eur J Intern Med [revista en Internet]. *2013*[acceso 08 de julio de 2015]; *24 (8); 832-834.* Disponible en: http://www.ejinme.com/article/S0953-6205(13)00091-5/fulltext

31. Trandafir L, Anton-Paduraru D, Rusu D, Burlea M. Oral manifestations in celiac disease children. Romanian Journal of Oral Rehabilitation [revista en Internet]. 2014[acceso 28 de abril de 2015]; 6 (1); 33-37. Disponible en: http://rjor.ro/uploads/revista/2014/no1/ORAL-MANIFESTATIONS-IN-CELIAC-DISEASE-CHILDREN.pdf

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

32. Zùñiga M, Mora E. Auditoria clínica para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Rev. Enfermería Actual en Costa Rica [revista en Internet]. 2014[acceso 29 de agosto de 2015]; 26: 1-14. Disponible en: http://www.revenf.ucr.ac.cr/celiaca.pdf

33. Cantekin K, Arslan D, Delikan E. Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. Pak J Med Sci [revista en Internet]. 2015 [acceso 29 de agosto de 2015]; 31 (3): 606-609. Disponible en: http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/6960/3334

34. Yuni J, Salinas M, Ronald E, Millan I, Leon M. Estomatis aftosa recidivante. Conducta odontológica. Acta odontológica venezolana [revista en Internet]. 2008 [acceso 6 de abril de 2016]; 46 (2). Disponible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/2/estomatitis_aftosa_recidivante.asp

35. Pacho J, Piñol F. Lesiones bucales relacionadas con las enfermedades digestivas. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2006 [acceso 29 de agosto de 2015]; 43 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000300008

36. Acosta M, Labrador I. Actualización en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente a través de una revisión bibliográfica. Odous científica [revista en Internet]. 2007 [acceso 29 de agosto de 2015]; VIII (1): 57-64. Disponible en: http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v8n1/8-1-6.pdf

37. da Silva P et al. Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [revista en Internet]. 2008 [acceso 28 de abril de 2015]; 13(9): E559-62. Disponible en: http://www.medicinaoral.org/wp-

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

content/uploads/2009/08/medoralv13i9p559-doenca-celiaca.pdf

38. ampisi G et al. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. Digestive and Liver Disease [revista en Internet]. 2008 [acceso 15 de julio de 2015]; 40: 104–107. Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Antonio_Carroccio/publication/5785693_Coeliac_disease_oral_ulcer_prevalence_assessment_of_risk_and_association_with_gluten-free_diet_in_children/links/546763a70cf20dedafcf4d3a.pdf

39. Şirin Y, Bülent Y, Evren A, Zehra A. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. Turk J Gastroenterol [revista en Internet]. 2012 [acceso 29 de agosto de 2015]; 23 (1): 14-18. Disponible en: http://www.turkjgastroenterol.org/sayilar/214/buyuk/10311.pdf

40. Matamoros E. Manifestaciones dermatológicas relacionadas con la exposición al gluten. Arch. Argent. Dermatol [revista en Internet]. 2014 [acceso 29 de agosto de 2015]; 64 (5): 181-191. Disponible en: http://archivosdermato.org.ar/Uploads/181Matamoros-Manifestaciones%20dermatol%C3%B3gicas%20relacionadas%20con%20la%20exposici%C3%B3n%20al%20gluten.pdf

41. Parra R. Prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis. 2014. Disponible en: http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/9004/10160199521.pdf?sequence=3&isAllowed=y

42. Mirowski GW, Reamy BV. Glositis. 2010. Medlineplus. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001053.htm

43. Erriu M, Canargiu F, Orrù G, Garau V, Montaldo C. Idiopathic atrophic

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

glossitis as the only clinical sign for celiac disease diagnosis: a case report. J Med Case Rep [revista en Internet]. 2012 [acceso 15 de julio de 2015]; 6 (185): 1-3. Disponible en: http://www.jmedicalcasereports.com/content/6/1/185

44. Luchesse A, Guida A, Serpico R. Glossodynia and coeliac disease. Immunopharmacology and Immunotoxicology [revista en Internet]. 2012[acceso 15 de julio de 2015]; 34(2): 247–249.

45. Garcia E, Blanco A, Rodriguez L, Reyes D, Sotres J. Queilitis. Revisión bibliográfica. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2003. [acceso 6 de abril de 2016]; 40(3). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol41_2_04/est09204.htm

46. Pérez P, Martínez B. Lique plano: Revisión de la literatura actual. Avances en odontoestomatología [revista en Internet]. 2009. [acceso 6 de abril de 2016]; 25 (2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n2/original4.pdf

47. González E, Aguilar M, Guisado R, Tristán J, García P, Álvarez J. Xerostomía: Diagnostico y manejo clínico. Rev Clin Med [revista en Internet]. 2009. [acceso 6 de abril de 2016]; 2 (6). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2009000100009&script=sci_arttext

48. Mirowski GW, Reamy BV. Lengua geografica. 2010. Medlineplus. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001049.htm

*Recibido 11/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

J. Araujo ISSN: 2244-8136

# DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA EN EL MANEJO INICIAL DEL ESPACIO PLEURAL EN EL TRAUMA TORACICO.

**Juan Araujo-Cuauro**[1]

1. **Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS. Unidad de Cirugía de Tórax. Servicio de Cirugía Maracaibo. Venezuela**

**Correspondencia:** Dirección. Av. Fuerzas Armadas Hospital Dr. Adolfo Pons. Maracaibo

**Email:** jcaraujoc95@gmail.com

## RESUMEN

La mayoría de las lesiones del espacio pleural pueden ser manejadas mediante medidas conservadoras o avenamiento pleural. La investigación es establecer la caracterización clínico-terapéutica en el manejo inicial del espacio pleural en el trauma torácico. A través de un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y analítico de una cohorte de pacientes que ingresaron con diagnóstico de trauma torácico, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2015, en la Unidad de Cirugía de Tórax del hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS de Maracaibo. Un total de 112 pacientes, la edad promedio fue de 30,9 años (rango entre 24-65 años), con un predominio en el sexo masculino 84.3%. En la mayoría de los casos, el traumatismo torácico fue penetrante 65.1% de los casos, y los agentes causales más frecuentes fueron heridas por proyectil de arma de fuego 42.6%, accidente de tránsito 25.0%, y heridas por arma blanca 12.5%. Se presentaron complicaciones propias del traumatismo torácico, con mayor frecuencia las lesiones de la cavidad pleural, predominando el hemoneumotórax 37.4%, neumotórax 32.0% y el hemotórax 24.9% casos. La mayoría de los pacientes requirió algún tipo de procedimiento quirúrgico. Se practicó toracostomía mínima en el

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

86,6% casos, al 8.9% se le practico toracotomía exploradora ampliada, 5.3% el manejo fue médico o conservador. La evolución de los pacientes fue en el 91.6% satisfactoria. El avenamiento pleural con sondas de toracostomía juega un rol básico en el tratamiento conservador quirúrgico del manejo inicial del espacio pleural.

**PALABRAS CLAVE**: Traumatismos torácicos, evaluación, manejo, espacio pleural, toracostomía.

## DETECTION AND CHARACTERIZATION CLINICAL THERAPEUTICS IN INITIAL MANAGEMENT OF PLEURAL SPACE IN CHEST TRAUMA.

## ABSTRACT

Most lesions pleural space can be managed by conservative measures or drainage pleural. To research is to establish the clinical and therapeutic characterization in the initial management of pleural space chest trauma. Through a descriptive study, prospective and analytical type of a cohort of patients admitted with a diagnosis of thoracic trauma, from January 2012 to December 2015 in the Thoracic Surgery Unit of the hospital Dr. Adolfo Pons IVSS Maracaibo. A total of 112 patients, the mean age was 30.9 years (range 24-65 years), with a predominance in males 84.3%. In most cases, penetrating thoracic trauma was 65.1% of cases, and the most common causative agents were wounded by gun fire 42.6%, 25.0% traffic accidents, and stab wounds 12.5%. Own complications of thoracic trauma were presented, most often lesions of the pleural cavity, predominantly hemopneumothorax 37.4%, 32.0% pneumothorax and hemothorax 24.9% cases. Most patients required some type of surgical procedure. Minimal thoracotomy was performed in 86.6% cases, 8.9% thoracotomy was performed exploratory expanded 5.3% was handling medical or conservative. The evolution of patients was 91.6% satisfactory. The pleural drainage toracostomía probes plays a basic role in the surgical treatment of initial conservative management of pleural space.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

J. Araujo ISSN: 2244-8136

**KEYWORDS**: thoracic trauma, evaluation, management, pleural space, toracostomía.

## INTRODUCCIÓN

El espacio pleural es un espacio real recubierto por una serosa derivada de endodermo, que se divide en dos hojas denominadas pleura visceral y pleura parietal, con una presión negativa con respecto a la atmosférica que oscila entre 4 y 8 cms de agua ($H_2O$). Estos valores permiten contrarrestar la elasticidad propia del tejido pulmonar evitando su colapso. El manejo de este espacio pleural consiste en tratar los estados patológicos (presencia de aire, líquido, sangre, entre otros) con el fin de restaurar sus condiciones fisiológicas (1,2).

Un traumatismo es un hecho accidental provocado por un agente mecánico que al actuar sobre los tejidos con la suficiente fuerza e intensidad provoca alteraciones en los mismos, con la destrucción hística parcial o total, de extensión, profundidad y gravedad variable (2).

Se entiende por traumatismo torácico (TT) al cuadro agudo provocado por una causa externa y súbita que afecta a la caja torácica, a su continente, o a ambos. El traumatismo torácico es conocido y temido desde la antigüedad. A través del tiempo, su mejor comprensión y el perfeccionamiento de su tratamiento han ido mejorando su pronóstico. Así, por ejemplo, su letalidad durante la Primera Guerra Mundial fue de 24,6% y en la Segunda descendió a 12%. Los traumatismos torácicos pueden tener una gama muy amplia de efectos que van desde una equimosis y dolor local a la más grave insuficiencia respiratoria (2).

No obstante hoy día los TT son los responsables de más del 30% de muertes por traumatismo, bien sea de una manera directa o indirecta. Sin embargo, en más del 85% de los casos no requieren intervención quirúrgica sino medidas generales al alcance de los médicos de urgencias. Sin embargo entre el 70-80% de los TT graves presentan otras lesiones asociadas severas y, por lo tanto, se trata de pacientes politraumatizado (3).

Como causas de TT según las normas de Soporte Vital Avanzado de Trauma (ATLS) del Colegio Americano de Cirujanos (1991)

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

(1), encontramos en primer lugar, y de forma destacada, los accidentes de tráfico (70-90%) en todas sus modalidades, que causan lesiones torácicas en 1 de cada 4 muertes, por trauma en EUA, siendo, los que originan el mayor número de muertes por traumatismo torácico con un índice de mortalidad de 4 a 12%, si existen lesiones orgánicas asociadas aumenta hasta 35% (3,4). Seguidos de los accidentes laborales, intentos de suicidio, accidentes deportivos y agresiones. La mortalidad global del traumatismo torácico se sitúa entorno al 15% (5-20% según las series) (3). En el lugar del accidente estos pacientes mueren por obstrucción de la vía aérea, rotura traqueal, lesiones cardiacas o lesiones de grandes vasos. En las siguientes horas, el paciente muere por neumotórax a tensión, contusiones pulmonares severas o sangrados incoercibles. La tercera fase de mortalidad acontece al cabo de unos días y las causas son la sepsis y el fracaso multiorganico. Desde Guy de Chauliac (siglo XIV), se ha dividido al TT en abierto o cerrado según exista o no solución de continuidad en la pared del tórax. Si no afecta la integridad de la pleura parietal, se lo conoce como no penetrante, mientras que es penetrante si llega a la cavidad pleural. Perforante es aquel que presenta herida de entrada y salida. De acuerdo con las asociaciones lesiónales, se lo clasifica también en torácico puro, toracoabdominal, cervicotorácico o torácico en politraumatismo (4). En el 15% de los accidentes existe algún traumatismo del tórax, puro o asociado a otras lesiones, cifra que aumenta al 25% si se considera a las muertes por accidente. Alrededor del 20% de los TT son fatales. Toda asociación de un traumatismo torácico con otras lesiones incrementa el riesgo de muerte. En la vida civil, las heridas penetrantes representan más del 60% de los traumatismos torácicos. Aproximadamente la mitad de ellas son por arma de fuego y la otra mitad por arma blanca. Las alteraciones fisiopatológicas que acontecen como consecuencia de los efectos producidos por la pérdida de la integridad de la pared torácica, acumulación de líquidos en la cavidad pleural, obstrucción de la vía aérea, disfunción pulmonar o cardiaca, se originan por complicaciones del TT dadas por lesiones de la pared torácica, lesiones pleurales, lesiones pulmonares y lesiones mediastínicas frecuentes en trauma cerrado de tórax. En TT abierto se dan complicaciones específicas en las que no se pueden descartar inicialmente lesiones cardíacas, vasculares, de la cavidad

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

pleural y lesiones diafragmáticas por asociación a trauma abdominal (4,5,6). Las causas que originan el TT son importantes, ya que la interpretación de las lesiones según el mecanismo de producción es un concepto que cada vez debe imperar más en el manejo del espacio pleural en los pacientes con TT, ya sea el mismo directo, indirecto, abierto, por desaceleración brusca, expulsión, entre otros, ayuda a enfocar desde el principio, permitiendo descartar lesiones intratorácicas concretas y graves, pudiendo de esta forma adelantarse a complicaciones potencialmente mortales, que sumado a exploración clínica centrada en signos y síntomas concretos permitirán un manejo terapéutico adecuado [(6)].

Como consecuencia de las agresiones traumáticas a la cavidad torácica se pueden generar: (a) lesiones de la pared: fracturas costales y tórax en balancín; (b) lesiones con ocupación del espacio pleural: neumotórax, hemotórax o hemoneumotórax (resultado de una perforación o laceración de una estructura intratorácica, habitualmente el pulmón o un vaso sanguíneo), y (c) Lesiones viscerales: contusión cardiaca o pulmonar, ruptura diafragmáticas, entre otras.

El diagnóstico y abordaje terapéutico de la patología pleural traumática es una de las actividades que se realizan de manera cotidiana en el servicio de emergencia de cualquier hospital del mundo. El TT es, generalmente, de manejo médico, sin embargo cerca del 15% requieren intervención quirúrgica y en el 85 % pueden ser tratado con procedimientos sencillos como la observación, avenamiento pleural (tubo de toracotomía) esto se debe a que debe ser tomando en cuenta la gran capacidad de cicatrización del tejido pulmonar, elemento clave al enfrentar a un paciente con TT y lesión pulmonar (7).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y analítico de una cohorte de pacientes masculinos y femeninos, entre 14 y 60 años de edad, que ingresaron por la emergencia con diagnóstico clínico y radiográfico de trauma torácico. Desde enero de 2012 hasta diciembre de 2015, en la Unidad de Cirugía de Tórax del hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS de Maracaibo-Venezuela. Donde se incluyeron todos los pacientes 112 casos, que ingresaron previamente por la emergencia, para su manejo terapéutico. Las variables tomadas en

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

cuenta para este estudio fueron sexo y edad del paciente, tipo y mecanismo de lesión, localización anatómica del trauma, clasificación del trauma torácico, complicaciones torácicas, clasificación del neumotórax y hemotórax, Conducta terapéutica del manejo del espacio pleural, lesiones extratoracicas asociadas y la evolución de los pacientes. La organización de los datos se realizó el análisis de variables cuantitativas se describe en porcentajes.

## RESULTADOS

De los 112 pacientes analizado 84.3% (94) fueron del sexo masculino, mientras que 22.9% (18) corresponden al sexo femenino. La edad promedio fue de 30,9 años (rango entre 14-65 años).

**Tabla I Distribución por edad y sexo que amerito manejo del espacio pleural**

| Edad y Sexo | | | Masculino | | Femenino | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grupos | No | (%) | No | (%) | No | (%) |
| 14 – 24 | 39 | 34.8 | 34 | 30.3 | 5 | 4.4 |
| 25 – 34 | 33 | 29.2 | 25 | 22.3 | 8 | 7.1 |
| 35 – 45 | 17 | 15.1 | 15 | 13.3 | 2 | 1.7 |
| 46 – 54 | 8 | 7.1 | 8 | 7.8 | 0 | 0.0 |
| 55 – 65 | 10 | 8.9 | 9 | 8.0 | 1 | 0.8 |
| 66 y + | 5 | 4.4 | 3 | 2.6 | 2 | 1.7 |
| Total | 112 | 100.00 | 94 | 84.3 | 18 | 22.9 |

El mecanismo de lesión involucrado más frecuente fue: heridas por proyectil de arma de fuego 42.6% (59 casos), accidente de tránsito 25.0% (28 casos), seguido de heridas por arma blanca 12.5% (14 casos).

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

**Tabla II. Mecanismo de lesión que amerito manejo del espacio pleural**

| Mecanismo de lesión | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Accidentes de transito | 28 | 25.0 |
| Caídas | 7 | 6.2 |
| Agresiones | 5 | 4.4 |
| Arma Blanca | 14 | 12.5 |
| Arma de Fuego | 59 | 52.6 |
| Total | 112 | 100.00 |

El 60.0% (74 casos) fueron trauma torácico puros, 24.1% (27 casos) fueron trauma toraco-abdominal, seguidos de trauma torácico en politraumatismo 8.0% (9 Casos).

**Tabla III. Tipo de trauma que amerito manejo del espacio pleural**

| Tipo de Trauma | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Torácico puro | 74 | 60.0 |
| Toracoabdominal | 27 | 24.1 |
| Cervicotorácico | 2 | 1.7 |
| Torácico en politraumatismo | 9 | 8.0 |
| Total | 112 | 100.00 |

En cuanto a la localización anatómica del trauma torácico estudiado el 51.7% (58 casos) fueron del lado izquierdo y 48.2% (54 casos) del lado derecho.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

**Tabla IV. Localización anatómica del trauma que amerito manejo del espacio pleural**

| Localización del trauma | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Derecho | 54 | 48.2 |
| Izquierdo | 58 | 51.7 |
| Total | 112 | 100.00 |

Con respeto a la clasificación del trauma el 65.1% (73 casos) fueron trauma penetrantes, 34.8% (39 casos) fueron trauma no penetrantes.

**Tabla V. Clasificación del trauma torácico que amerito manejo del espacio pleural**

| Clasificación del trauma torácico | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Penetrantes | 73 | 65.1 |
| No Penetrantes | 39 | 34.8 |
| Total | 112 | 100.00 |

Las complicaciones torácicas más frecuentes observadas en los 112 (100.0%) casos fueron: neumotórax, 37.0% (42) por trauma contuso 21.0% (24) y 16.0% (18) por trauma penetrante; 24.9% (28) hemotórax, de los cuales 13.3% (15) por trauma contuso y 11.6% (13) por trauma penetrante; y 42 (37.5%), en cuanto al hemoneumotórax, 20 (17.8%) por trauma contuso y 22 (19.6%) por trauma penetrante.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

**Tabla VI. Complicaciones torácicas que amerito manejo del espacio pleural**

| Indicaciones | Contuso | | Penetrante | |
|---|---|---|---|---|
| | No | (%) | No | (%) |
| Neumotórax | 24 | 21.0 | 18 | 16.0 |
| Hemotórax | 15 | 13.3 | 13 | 11.6 |
| Hemoneumotórax | 20 | 17.8 | 22 | 19.6 |
| Total | 59 | 52.5 | 53 | 47.2 |

Al neumotórax se lo evidenció por la hiperclaridad radiológica y se lo dividió en tres grados: Grado I, cuando el límite pulmonar se encuentra por fuera de las líneas hemiclaviculares, 68.9% (29 casos) Grado II, cuando el límite se encuentra en los alrededores de esa línea, 30.9% (13 casos), y grado III, cuando el colapso pulmonar es total, no se presentó ningún casos.

**Tabla VII. Clasificación del neumotórax por la línea de colapso radiológica que amerito manejo del espacio pleural**

| Clasificación del Neumotórax por línea de colapso radiológica | Derecho | | Izquierdo | |
|---|---|---|---|---|
| | No | (%) | No | (%) |
| Grado I (15%) | 12 | 28.5 | 17 | 40.4 |
| Grado II (30%) | 8 | 19.0 | 5 | 11.9 |

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Grado III (70%)** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** |
| **Total** | **20** | **47.5** | **22** | **52.3** |

En cuanto al hemotórax según a la extensión radiológica el hemotórax puede clasificarse en tres grados: Grado 1°. El nivel del hemotórax se encuentra por debajo del cuarto arco costal anterior 46.4% (13 casos). Grado 2°. El nivel se encuentra entre el cuarto y segundo arco costal anterior 42.7% (12 casos). Grado 3°. El nivel está por encima del segundo arco costal anterior 10.6% (3 casos).

Asimismo se logró clasificar el hemotórax según la perdida hemática drenada: Leve (-300cc), 46.2% (13 casos); Moderado (300 a 1500cc), 42.0% (12 casos) y Masivo (>1500cc), 10.6% (3 casos). Ver tabla IX.

**Tabla VIII. Hemotórax por extensión radiológica que amerito manejo del espacio pleural**

| **Clasificación del Hemotórax por extensión radiológica** | **Derecho** | | **Izquierdo** | |
|---|---|---|---|---|
| | **No** | **(%)** | **No** | **(%)** |
| **Grado I ↓ 4° arco costal** | **6** | **21.4** | **7** | **25.0** |
| **Grado II 4° y 2° arco costal** | **4** | **14.2** | **8** | **28.5** |
| **Grado III↑ 2° arco costal** | **1** | **3.5** | **2** | **7.1** |
| **Total** | **11** | **39.1** | **16** | **60.6** |

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

**Tabla IX. Clasificación del hemotórax según la perdida hemática drenada que amerito manejo del espacio pleural**

| Clasificación del Hemotórax según la perdida hemática drenada | Derecho | | Izquierdo | |
|---|---|---|---|---|
| | No | (%) | No | (%) |
| Leve (-300cc) | 4 | 14.5 | 9 | 32.1 |
| Moderada (300 – 1500cc) | 3 | 10.7 | 9 | 32.1 |
| Masivo (>1500cc) | 1 | 3.5 | 2 | 7.1 |
| Total | 8 | 28.7 | 20 | 71.3 |

En cuanto al tratamiento efectuado, se utilizó drenaje pleural en 86,6% (97 casos), las medidas del trocar de drenaje utilizado fue de 20 - 24 Fr, al 8.9% (10 casos) se le practico toracotomía exploradora encontrándose como hallazgo hemotórax retenido y lesión de pulmón, 11.6% (14 casos) se les practico laparotomía exploradora y 5.3% (6 casos) el manejo fue médico o conservador. (Tabla X).

**Tabla X. Conducta terapéutica el manejo del espacio pleural**

| Procedimiento Terapéutica | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Avenamiento pleural | 97 | 86.6 |
| Toracotomía Exploradora | 10 | 8.9 |
| Laparotomía Exploradora | 14 | 11.6 |
| Médico o conservador | 6 | 5.3 |
| Total | 112 | 100.00 |

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

En cuanto a las lesiones extratorácica asociadas: abdominales 12.5% (14 pacientes), las que correspondían en su mayoría a heridas penetrante por proyectil de arma de fuego, lesiones de epiplón, diafragma, de bazo, estómago, hígado, colon e intestino delgado; traumatismo craneoencefálico 2.6% (3 pacientes), todos ellos correspondían a accidentes de tránsito y traumatismo raquimedular 3.5% (4 pacientes).

**Tabla XI. Lesiones asociadas que amerito manejo del espacio pleural**

| Lesiones extratorácica | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Trauma Abdominal | 14 | 12.5 |
| Trauma Craneoencefálico | 3 | 2.6 |
| Trauma Raquimedular | 4 | 3.5 |
| Total | 112 | 100.00 |

En cuanto a su evolución 91.6% (103 casos) fue satisfactoria, mientras que 8.0% (9 casos) fallecieron producto de que eran paciente con trauma torácico en politraumatismo generalmente con traumatismo craneoencefálico.

**Tabla XII. Evolución que amerito manejo del espacio pleural**

| Evolución | No | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Satisfactorias | 103 | 91.6 |
| Muertes | 9 | 8.0 |

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

| | | |
|---|---|---|
| **Total** | **112** | **100.00** |

## DISCUSIÓN

Las lesiones traumáticas del tórax han ocupado extensas páginas en la literatura médica en cirugía y en la medicina de emergencia y urgencias. El traumatismo torácico (TT) es una entidad frecuente en nuestro medio y que puede comprometer la vida del paciente por afectar la vía aérea funciones respiratorias y hemodinámicas por hipovolemia debida a la afectación vascular y por trauma cardiaco directo. Son causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo directamente responsables del 20-25% de las muertes debidas a traumatismos y contribuyen en el fallecimiento de otro 25%. La mayoría de los fallecimientos por TT ocurren antes de la llegada a un centro médico hospitalario, en los minutos siguientes a la lesión, y son debidos a la disrupción de grandes vasos, corazón o árbol traqueobronquial. Se caracteriza porque debido a su incidencia y complejidad la mayoría de estos pacientes con lesiones torácicas en el 80% pueden manejarse con maniobras no quirúrgicas, ya que el mismo tiene una capacidad de resolución terapéutica, en ocasiones poco invasiva como lo es la toracotomía mínima más colocación de tubo de drenaje torácico con buenos resultados y solo el 10 a 20% restante precisarán manejo quirúrgico. En líneas generales el traumatismo torácico tiene elevada morbilidad pero baja mortalidad la cual se eleva en presencia de lesiones asociadas con traumatismo craneoencefálico y abdominal. El trauma torácico es una patología altamente desafiante, por lo complejas que pueden llegar a ser las lesiones que este ocasiona en las estructuras vitales presentes en el tórax. En nuestra investigación los resultados obtenidos la revisión de las historia clínicas de 112 pacientes, en donde la edad promedio fue de 30,9 años (rango entre 24-65 años), con un predominio en el sexo masculino 84.3%. En la mayoría de los casos, el traumatismo torácico fue penetrante 65.1%, y los agentes causales más frecuentes fueron heridas por proyectil de arma de fuego 42.6%, accidente de tránsito 25.0%, y heridas por arma blanca 12.5%. Se presentaron complicaciones propias del traumatismo torácico, con mayor frecuencia las lesiones de la cavidad pleural,

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

predominando el hemoneumotórax 37.4%, neumotórax 32.0% y el hemotórax 24.9% casos.La mayoría de los pacientes requirió algún tipo de procedimiento quirúrgico. Se practicó toracostomía mínima en el 86,6% casos, al 8.9% se le practico toracotomía exploradora ampliada, 5.3% el manejo fue médico o conservador y a 11.6% se les practico laparotomía exploradora. La su evolución de los pacientes fue 91.6% fue satisfactoria. No hubo muertes por traumatismo torácico en el período estudiado, pero sin embargo 8.0% fallecieron producto de que eran paciente con trauma torácico en politraumatismo generalmente con traumatismo craneoencefálico. Si comparamos esto resultados con los obtenidos en otras investigaciones referentes al tema como la realizada por Ávila y col (2013) (11), titulada Evolución y complicaciones del traumatismo torácico, sus resultados: en un total 376 pacientes cumplieron criterios de inclusión, y de ellos 220 eran varones (58,5%). Las causas más frecuentes de traumatismo fueron las caídas (218 casos; 57,9%) y los accidentes de tráfico (57 casos; 15,1%). El tipo de traumatismo más frecuente fue la contusión costal (248 casos; 65,9%) y la fractura de un arco costal (61 casos; 16,2%). Se observaron complicaciones en 43 pacientes (11,4%), principalmente por hemotórax (13 casos), neumotórax (9 casos), neumonía (6 casos) e insuficiencia renal aguda (4 casos). De estos pacientes, 4 fallecieron por neumonía y hemotórax. Así mismo Jiménez y col 2012 (12), de un total de 251 pacientes, el 86.45% correspondieron al género masculino y 13.55% al femenino. La media de edad fue de 38.1 ± 11.88 años. El tipo de traumatismo fue contuso en un 35.86%, y penetrante 55.38. La complicación más frecuente fue atelectasia en el 4.8% de los casos. El 75.7% de los casos requirieron colocación de tubo pleural y sistema de sello de agua, toracotomía el 7.17% y manejo conservador el 20.7%. La mortalidad fue de 6.32%. El único factor asociados a mortalidad fue lesión abdominal ($p<0.001$, OR 10.2 IC 95% 2.80-37.12). Ahumada, col 2010 (13), en un estudio describir la incidencia y manejo del trauma torácico severo en los Servicios de Cirugía del Hospital "Dr. Domingo Luciani" durante el período 2008-2009. Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Se evaluó edad, sexo, evento traumático, radiología, días hospitalización, toracotomía mínima, valores de laboratorio e ingreso a UTI. El grupo mayormente afectado fue 41 a

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

50 años con 31,1% y el sexo masculino (68,8%) 44% Accidentes en vehículos 50,9% de los casos evidenciaron fracturas del 2$^{do-3er}$, arco costal, 86,6% de los casos ameritaron drenaje torácico y 11% requirieron manejo en UTI. Y por ultimo Fernández y col, 2005 (14), en su investigación manejo del espacio pleural en el trauma torácico, en los 98 pacientes estudiados, 87 (88,78%) fueron varones y 11 (11,22%) mujeres. Considerando los grupos etarios, 51 (52,04%) casos correspondieron a individuos entre 16 y 36 años, 36 (36,73%) casos entre 37 y 56 años y, los restantes 11 (11,23%) casos a mayores de 56 años. Siguiendo la clasificación de los traumatismos torácicos, 23 (23,47%) correspondieron a traumatismos cerrados y 75 (76,53%) a traumatismos abiertos penetrantes. Dentro de estos últimos, 54 (78%) casos se originaron por herida de arma blanca (HAB) y 21 (22%) casos por herida de arma de fuego (HAF). Asociados a los traumatismos, las patologías del espacio pleural se presentaron de la siguiente manera: 43 (44%) casos de hemoneumotórax, 41 (42 %) casos de neumotórax y 14 (14 %) casos de hemotórax. Se requirió avenamiento pleural en 74 (76 %) casos, tratamiento médico en 12 (12 %) casos, toracotomía amplia en 11 (11%) casos y toracoscopía en 1(1%) caso. De los 74 casos tratados con avenamiento pleural, se complicaron 5 (6,75%) con neumotórax recidivado y 2 (2,7%) con hemotórax coagulado. Por lo que nuestra evaluación y manejo del espacio pleural es similar al reportado en las investigaciones tanto del medio nacional como el internacional.

## CONCLUSIÓN

El avenamiento pleural con sondas de toracostomía juega un rol básico en el tratamiento conservador quirúrgico del manejo inicial del espacio pleural, enfocados en disminuir las complicaciones y la morbimortalidad a causa de los traumatismos torácicos.

## REFERENCIAS

1. Cothren CC, Biffl WL, Moore EE. Traumatismos. En: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al., editores. Principios de cirugía. 9a ed. México: McGraw-Hill; 2011. p. 135-195.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

2. Mattox KL, Matthew JW, Tsai P. Trauma thoracotomy: principles and techniques. In: Mattox KL, Moore EE, Feliciano DV, editors. Trauma. 7th ed. United States: McGraw-Hill; 2013. p. 461-467.

3. Hernández, LA. Ruiz, GJ. Escamilla, AC. Epidemiología del trauma. En: Morales JL, editor. Tratado de cirugía general. 2a ed. México: El Manual Moderno; 2008. p. 1047-10

4. Colegio Americano de Cirujanos. Comité de trauma. Programa avanzado de apoyo vital en trauma. Manual del curso para estudiantes. 9a. ed. Estados Unidos: American College of Surgeons; 2012.

5. Menger R, Telford G, Kim P, et al. Complications following thoracic trauma managed with tube thoracostomy. Injury 2012; 43(1):46-50

6. Díaz-Rosales, J y Enríquez-Domínguez, L. Procedimiento en cirugía: toracostomía cerrada. Rev.Fac.Med. 2010; 58(4): 331-340.

7. Bello, N. Borquez, P. Guridi, R. Baeza, A. lilayu. Perfil y manejo del trauma torácico en un hospital regional.Rev. Chilena de Cirugia.2005; 57(4):393-396.

8. Valenzuela, M. Cancino, P. Cabezas, F. Donoso, G y DE LA Torre, I. Experiencia en traumatismo torácico. Hospital Valparaíso. Revista Chilena de cirugía. 2003. 55(5): 449-453.

9. Camargo, H. Sarmiento. Herazo, T. Bracamonte y Chávez, M. Traumatismo torácico: causas y complicaciones en el I.V.S.S- Hospital "Dr. Rafael Calles Sierra. 2000. Revista venezolanas. Disponible en: http://www.indexmedico.com/publicaciones/journals/revistas/venezuela.

10. Bozza, V. Monroy, G. Santelli, C. Andríollo, A. Traumatismo torácico: revisión de 97 casos Hospital Periférico de Coche. Rev. Soc. Med. Quir. Hosp. Emerg. Pérez de León; 1998; 29(1): 117-240.

11. Ávila, R. Hernández, A. Marro, C. Hermoso, F. Martínez, Mariscal, A. Zuluaga, M. Trujillo, M. Meneses, J. Díaz, V. Carrero, E y Gámez, A. Evolución y complicaciones del traumatismo torácico Arch Bronconeumol. 2013; 49(5): 177-80.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

12. Jiménez-Fernández CA, Bautista-González S, Guzmán-Chávez OR, Soto-Vargas J, Preciado-Amador N, Rostro-Rivera R, López-Taylor JG, Sandoval-Virgen FG.Trauma de tórax. Experiencia de un año en el hospital de tercer nivel Hospital Civil Fray Antonio. Revista Médica MD.2012 3 (4); abril - julio 2012: 187-190.
13. Ahumada-Jiménez, V. Ottolino, P. González, A. Pinto Oliveira, F. Barrios-Belisario, R. Trauma torácico severo (TTS): experiencia en el Hospital Domingo Luciani: Caracas.Rev Venez cir.2010; 63(4):184-190.
14. Fernández, N. Perrotti,P. Sandrigo,S y Giroldi, K. Manejo del espacio pleural en el trauma torácico. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2005; 142; 10-15.

*Recibido: 10/08/2016*
*Aprobado: 28/11/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

M. Bustamante y col ISSN: 2244-8136

# EFECTIVIDAD DEL PROPÓLEO EN TRATAMIENTOS PULPARES DE PULPOTOMÍA Y PULPECTOMÍA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**María E. Bustamante Z[1], Belkis Quiñónez [2].**

1. **Clínica Integral del Niño. Departamento de Odontología Preventiva y Social. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**
2. **Cátedra de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**

**Autor Corresponsal:** [1]Facultad de Odontología, Calle 23 entre avenidas 2 y 3, edificio La Casona de La Sierra, Departamento de Odontología Preventiva y Social. Universidad de Los Andes (ULA). Mérida, Venezuela. Teléfonos: 0274-2402382

**Email:** maria.bustamante@ula.ve

## RESUMEN

El propóleo es uno de los productos de las abejas de mayor importancia para el hombre, por sus propiedades y usos en el tratamiento de diversas enfermedades. En odontología, en el área de endodoncia el propóleo se ha utilizado como irrigante, medicamento intraconducto y aplicado directamente sobre la pulpa expuesta; sin embargo, algunos resultados son contradictorios. El objetivo de esta revisión es analizar la efectividad del propóleo en los tratamientos pulpares de pulpotomías y pulpectomía, como alternativa al uso de otros

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

medicamentos. La búsqueda se realizó con la formulación de las palabras clave y la investigación en la base de datos electrónicas Medline, EBSCOhost y Scielo. Se seleccionaron estudios *in vivo* que cumplieran los siguientes criterios: a) Estudios clínicos descriptivos, comparativos con grupo control b) Estudios analíticos de asignación aleatoria y c) Estudios en animales de experimentación. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos se utilizó la Escala de Evidencia según Sackett y para analizar la calidad de los estudios en animales se utilizó la lista de criterios copilada por Sniekers. De 506 artículos analizados se incluyeron 16, de estos 9 fueron realizados en humanos y 7 en animales de experimentación. El análisis de los estudios evidencia la necesidad de realizar otras investigaciones que permitan establecer la efectividad del propóleo en pulpectomías y pulpotomías. Adicionalmente, se requieren los resultados de pruebas de toxicidad aguda y crónica en animales de experimentación, antes de proponer el uso del propóleo en tratamientos endodónticos en humanos.

**PALABRAS CLAVE:** propóleo, pulpectomía, pulpotomía, tratamientos endodónticos.

## PROPOLEO EFFECTIVENESS IN PULPOTOMY AND PULPECTOMY TREATMENTS. SYSTEMATIC REVIEW.

## ABSTRACT

Propolis is one of the bee products of greatest importance for the man, their properties and uses in the treatment of various diseases. In dentistry, endodontics in the area of propolis has been used as irrigating, intracanal medication and applied directly to the exposed pulp; however, some results are contradictory. The objective of this review is to analyze the

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

effectiveness of propolis in the pulp pulpotomy and pulpectomy treatments as an alternative to use of other drugs. The search was conducted with the formulation of keywords and research in the electronic databases Medline, EBSCOhost and Scielo. a) descriptive clinical studies, comparative controlled b) Analytical studies randomized and c) studies in experimental animals group: in vivo studies that met the following criteria were selected. Scale was used as evidence Sackett to assess the methodological quality of clinical studies and to analyze the quality of animal studies copilada list by Sniekers criteria was used. 506 articles analyzed included 16 of these 9 were performed in humans and experimental animals 7. The analysis of studies demonstrates the need for further research to establish the effectiveness of propolis in pulpectomies and pulpotomies. Additionally, test results of acute and chronic toxicity in experimental animals are required, before proposing the use of propolis in endodontic treatments in humans.

**KEYWORDS:** propolis, pulpectomy, pulpotomy, endodontic treatments.

## INTRODUCCIÓN

El propóleo es uno de los productos de las abejas de mayor importancia para el hombre, por sus propiedades y usos en el tratamiento de diversas enfermedades. Los griegos dieron origen a su nombre. Etimológicamente deriva de “pro” que significa en defensa de, y de “polis” que significa ciudad (1).En griego representa defensor de la ciudad, entendida ésta como sinónimo de colmena, a una resina cérea, de composición compleja y consistencia viscosa que las abejas elaboran y utilizan en la construcción,

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

reparación, aislamiento y como barrera protectora de la colmena (2).

El propóleo se recoge de las colmenas por medio de trampas o raspados, siendo el entrampado el método que ofrece mejor calidad y menor contaminación (3).La recolección se hace antes de la llegada del invierno en las regiones templadas y, en los climas tropicales, al inicio de la estación lluviosa, cuando la propolización es más activa (2).

Al igual que la miel, el propóleo se conoce desde la antigüedad y ha sido ampliamente utilizado por diferentes culturas para tratar patologías, tanto en el área médica como odontológica.Gracias a que la riqueza de sus componentes le confiere propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes, los preparados a base de propóleos tienen una amplia gama de aplicaciones en diversas especialidades de la odontología (4,5).

Desde el punto de vista endodóntico, el propóleo se ha utilizado para irrigar y medicar los conductos, por su potencial efecto antimicrobianoatribuido al contenido en flavonoides y compuestos aromáticos. En comparación con la clorhexidina, la efectividad del propóleo en los túbulos dentianarios es similar contra *Enterococcus faecalis*, pero inferior contra *Candida albicans*. Asimismo, se he sugerido que los flavonoides presentes en el propóleo pueden estimular la formación de dentina reparativa y retrasar la inflamación pulpar, cuando es aplicado sobre exposiciones directas de la pulpa (5).Sin embargo, algunos resultados son contradictorios y se requiere sintetizar la información científica disponible para indicar su uso en la práctica clínica. Por ello, el objetivo de esta revisión es

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

analizar la efectividad del propóleo en los tratamientos pulpares de pulpotomías y pulpectomías, como alternativa al uso de otros medicamentos.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de estudios *in vivo*que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

a) Estudios clínicos descriptivos, comparativos con grupo control
b) Estudios clínicos analíticos de asignación aleatoria
c) Estudios en animales de experimentación

Se excluyeron estudios que solo aportaban datos generalizados sobre el uso del propóleo, en áreas de la medicina y odontología fuera del alcance de la endodoncia. Así como estudios *in vitro* que incluían pruebas microbiológicas y de viabilidad celular.

Se buscó en las siguientes bases de datos electrónicos hasta diciembre de 2015: Medline, EBSCO*host* y Scielo, no se estableció límite a la fecha de publicación. Se seleccionaron artículos en inglés, portugués y español. Como palabras clave se utilizaron: "propolis, dentistry, endodontic, root canals, dental pulp".

En una primera fase de búsqueda de información se identificaron todos los artículos relacionados con el uso del propóleo en el área de odontología. Posteriormente se limitó la búsqueda, de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos, para identificar los artículos referentes específicamente a la aplicación del propóleo en el área de la endodoncia.
La búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline proporcionó 163 resultados relacionados con el uso del propóleo en el

*Recibido: 13/10/2016*
*Aprobado: 22/11/2016*

área de odontología. Al enfocar la búsqueda al área de endodoncia, se identificaron 84 artículos discriminados de la siguiente manera: 14 artículos al utilizar como palabras clave *propolis AND endodontic*, 29 artículos para la combinación *propolis AND root canals*, y finalmente 41 artículos al introducir las palabras clave *propolis AND dental pulp.*

Al realizar la búsqueda bibliográfica en la base de datos EBSCO*host*, se hallaron 314 artículos relacionados con el uso del propóleo en el área de odontología. La búsqueda especifica en el área de endodoncia permitió identificar 124 artículos clasificados de la siguiente manera: 58 al combinar las palabras clave *propolis AND endodontic*, 25 artículos para la combinación *propolis AND root canals*, y 41artículos al utilizar las palabras clave *propolis AND dental pulp.*

La base de datos Scielo generó 28 artículos relacionados con el uso del propóleo en el área de odontología. Al dirigir la búsqueda al área de endodoncia, se encontraron 12 artículos distribuidos equitativamente en cuatro artículos para cada una de las combinaciones: *propolis AND endodontic*, *propolis AND root canals*, y *propolis AND dental pulp.*

Dos revisores analizaron los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. El resultado de la búsqueda en principiose depuró por título y resumeno por artículocompleto. Tras este proceso los artículos seleccionados se analizaron en detalle.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudioclínicos se utilizó la Escala de Evidencia según Sackett (Tabla 1) la cual jerarquiza la evidencia en niveles que van del 1 al 5; siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor”, la más

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

mala o la menos buena, según como se quiera leer (6).

**Tabla 1. Niveles de evidencia propuesta por Sackett (6) para estudios sobre terapia, prevención, etiología y daño.**

| RECOMENDACIONES | NIVEL DE EVIDENCIA | | TIPO DE ESTUDIO SOBRE LO QUE SE BASA |
|---|---|---|---|
| **A** | Nivel 1 | 1a | Meta-análisis |
| | | 1b | Ensayo clínico aleatorio controlado individual con intervalo de confianza estrecho |
| **B** | Nivel 2 | 2a | Revisión sistemática de estudios de cohorte |
| | | 2b | Estudios de cohorte individual. Ensayo clínico aleatorio de baja calidad |
| | | 2c | Investigación de "desenlaces" |
| | Nivel 3 | 3a | Revisión sistemática de estudios de casos y controles |
| | | 3b | Estudio individual de casos y controles |
| **C** | Nivel 4 | | Serie de casos. Estudios de cohorte y de casos controles de mala calidad |
| **D** | Nivel 5 | | Opinión de expertos sin evaluación critica explicita |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

Para analizar la calidad de los estudios realizados en animales se utilizó la lista de criterios copilada por Sniekers et al. (7), y aplicada por van Eeekeren et al. (8), como se muestra en la Tabla 2.En este sentido, se consideraron criterios relacionados con la inclusión de grupos controles apropiados, descripción del tamaño y características de la muestra, descripción detallada del tratamiento aplicado, duración del periodo de seguimiento post tratamiento, validez de los procedimientos utilizados para evaluar la efectividad del tratamiento y enmascaramiento de los grupos de estudio para el investigador.

**Tabla 2. Criterios de calidad para estudios en animales (7,8).**

| CRITERIOS | DESCRIPCION |
|---|---|
| **Controles apropiados** | Emparejados por edad, sexo, y grupo experimentalSe incluye control sin tratamiento<br>No haycontroleshistóricos |
| **Descripción de la población de estudio** | Detallede la especie,cepa, línea, sexo, edad y peso corporal |
| **Tamaño de la muestra** | Lo suficientemente grande comopara alcanzar el poderestadístico adecuado |
| **Descripción del tratamiento** | Detallessobreadministracióndecompuestos (dosis, frecuencia y vía de administración) |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

| | |
|---|---|
| **Periodo de seguimiento** | Lo suficiente como para esperar cambios Detallessobrelos abandonoso muestrasperdidas |
| **Medición de resultados** | Medición de resultados válidos, o generalmente aceptados |
| **Evaluación ciega de resultados** | Especialmente para mediciones subjetivas |

## RESULTADOS

Finalmente se incluyeron 16 artículos, de estos 9 fueron realizados en humanos y 7 en animales de experimentación. En la Figura 1, se muestra el Diagrama de flujo de la selección de los estudios.

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

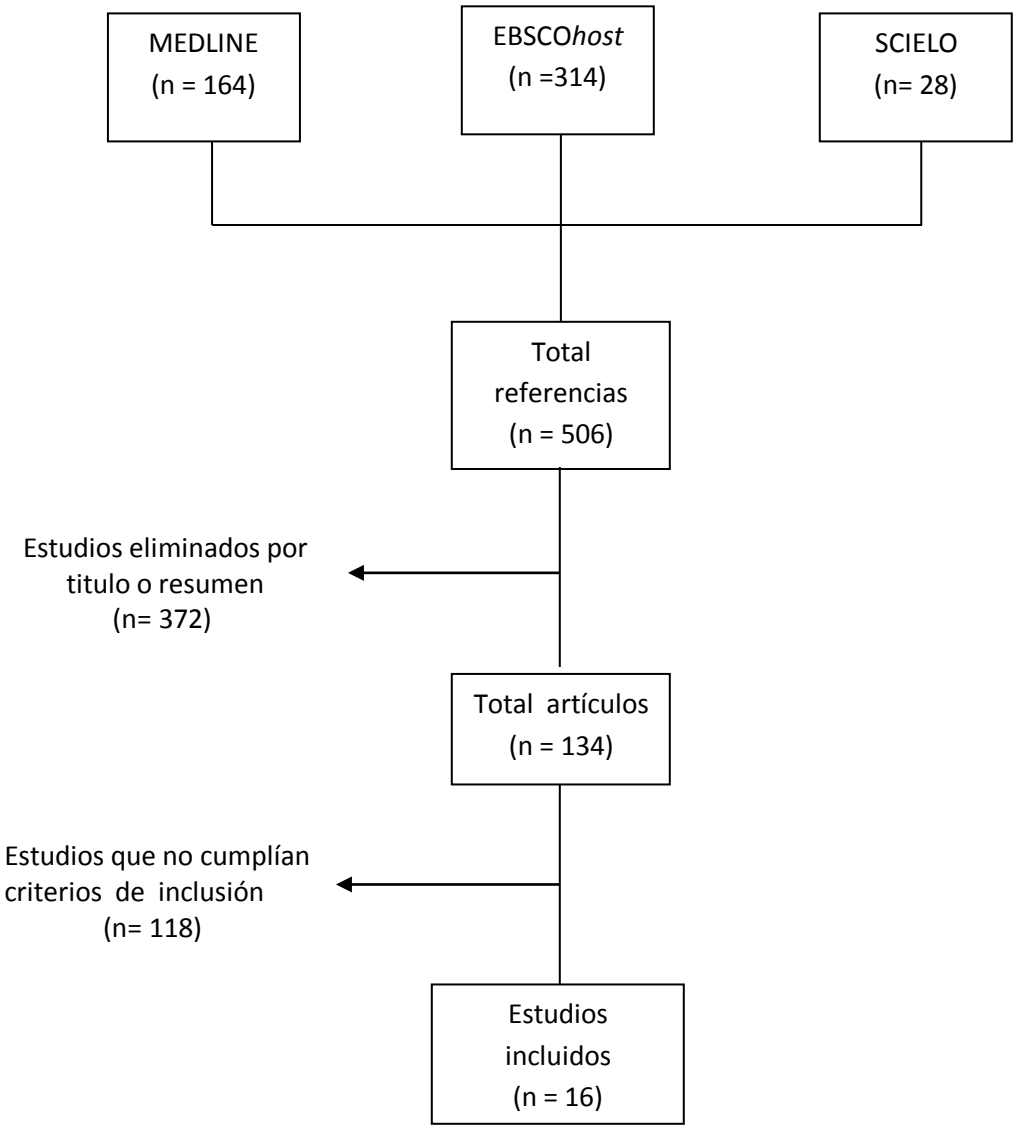



**Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios.**

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

**Resumen de la evidencia**

A continuación se describen los principales resultados de los estudios clínicos (Tabla 3) y animales (Tabla 4), relacionados con el uso del propóleo en tratamientos endodónticos.

**Tabla 3. Estudios en humanos.**

| ESTUDIO | PARTICIPANTES E INTERVENCIÓN | RESULTADOS |
|---|---|---|
| Abreu et al. 1999 (9) Estudio clínico, descriptivo, comparativo, prospectivo, seguimiento a 48 horas. Nivel 2b. | n= 120 pacientes adultos, 60 conductos fueron irrigados con propolina al 0.5% y 60 conductos con clorhexidina al 0.2%. | Los resultados demostraron que no hubo diferencia significativa en los controles bacteriológicos con la aplicación de ambos productos. |
| González et al. 2007 (10) Ensayo clínico fase II, aleatorio, comparativo, prospectivo, seguimiento a 4 semanas. Nivel 2b. | n=52, niños de 4 a 10años con molares temporales con muerte pulpar, se dividieron en dos grupos y realizo pulpotomía. En el Grupo A se aplicó la tintura de propóleo al 10% y en el Grupo B se empleó el formocresol. | No hubo diferencia estadísticamente significativa en los resultados clínicos obtenidos con el formocresol y la tintura de propóleo al 10%. La efectividad de los tratamientos se atribuyó al poder bactericida que presentan ambos productos. |
| Parolia et al. 2010 (11) Estudio clínico comparativo. Seguimiento a 15 y 45 días. Nivel 1b. | n=36pacientes de 15 a 25años de edad. Se realizó exposición pulpar en premolares, con extracción indicada previo al tratamiento ortodóntico. Grupo I propóleo, extracción a los 15 días, Grupo II propóleo, extracción a los 45 días, Grupo III y IV MTA(mineral trióxido agregado) | Los dientes tratados con propóleo presentaron mejor respuesta clínica e histológica que los tratados con MTA y Dycal tanto a los 15 como a los 45 días. |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

| | | |
|---|---|---|
| | y extracción a los 15 y 45 días respectivamente, y Grupo V y VI Dycal. | |
| Mier et al. 2010-2011 (12) Estudio clínico de asignación aleatoria. Seguimiento a 21 días. Calidad nivel 2b. | n=32 pacientes con edades comprendidas entre 20-39 años. Se les realizó tratamiento endodóntico en dientes monoradiculares y asignaron a dos grupos: en el grupo estudio se irrigaron los conductos radiculares con propóleo al 5% y el grupo control con clorhexidina acuosa al 0,2%. | Los resultados no demostraron diferencia significativaen la evolución clínica de los dos grupos. Se concluye que ambos tratamientos son efectivos para la irrigación de conductos. |
| Jolly et al. 2013 (13) Estudio clínico comparativo, de asignación aleatoria, seguimiento a 36 horas. Nivel 1b. | n=60, niños en edades comprendidas entre 6 a 12 años, quienes presentaban absceso apical agudo en los primeros molares maxilares. Fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos a los que se realizó la irrigación durante la pulpectomía utilizando, solución salina como irrigantede control, clorhexidina al 2%, hidróxidode calcio al 4% y extracto de propóleo en dimetilsulfóxido al 4%. | La clorhexidina fue superior al propóleo y al hidróxido de calcio, como agente antimicrobiano contramicroorganismos aerobiosy anaerobios. Elhidróxidode calciofue el tratamiento menos eficaz. |
| Verma et al. 2014 (14) Ensayo clínico aleatorizado. Calidad Nivel 2b. | n=70 niños entre 4 y 7 años de edad, con exposición pulpar cariosa fueron tratados con pulpectomía y divididos aleatoriamente en dos grupos. Grupo A se empleó solución salina isotónica al 0,9% como medio de irrigación. Grupo B se empleó solución acuosa de propóleo al 25%, como medio de irrigación. | Se demostró la efectividad antimicrobiana del propóleo, como medio de irrigación en conductos radiculares de dientes primarios. |
| Alafandy, 2014 (15) Estudio clínico aleatorizado. Seguimiento | La muestra consistió en 47 molares primarios y 42 molares permanentes de niños en edades comprendidas | El estudio demostró que el propóleo colocado directamente sobre la pulpa expuesta de |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

| | | |
|---|---|---|
| 1, 6 y 12 meses. Nivel 2b. | entre 5 y 8 años. Con caries profundas sin lesión pulpar. Se les realizó exposición pulpar mecánica menor a 1mm. | molares permanentes jóvenes es efectivo en un 100%, en comparación con los dientes primarios en los que el éxito fue de 87%. |
| Kusum et al. 2015 (16) Ensayo clínico aleatorizado. Doble ciego. Seguimiento a 3 y 6 meses. Nivel 1b. | n=75 niños en edades comprendidas entre 3 y 10 años, con caries en molares primarios. Se asignaron aleatoriamente a tres tratamientos de pulpotomía. Grupo I MTA, Grupo II Biodentina, Grupo III Propóleo. Fueron evaluados a los 3, 6 y 9 meses clínica y radiográficamente. | Los hallazgos clínicos demostraron un comportamiento similar en los tres grupos a los 3 y 6 meses. Sin embargo, el grupo I y II mostraron una respuesta favorable a los 9 meses en comparación con el grupo III, tratado con propóleo. |
| Al-Ostwani et al. 2016 (17) Estudio clínico aleatorizado, seguimiento a 6 y 12 meses. Nivel 1b. | n=39 niños en edades comprendidas entre 3 y 9 años, con 64 molares primarios no vitales tratados con pulpectomía y asignados aleatoriamente a cuatro pastas de obturación: óxido de zinc + propóleo, endoflas , metapex y zinquenol. Se realizó evaluación clínica y radiográfica a los 6 y 12 meses. | Las cuatro pastas produjeron resultados clínicos y radiográficos similares en los dos periodos de observación.La resorción radicular fue más lenta en los molares obturados con zinquenol. El propóleo combinado con óxido de zinc posee potencial como material de obturación. |

**Tabla 4. Estudios en animales.**

| ESTUDIO | PARTICIPANTES E INTERVENCIÓN | RESULTADOS |
|---|---|---|
| Sabir et al. 2005 (18) Estudio histológico de la respuesta de la pulpa dental de ratas tratadas con extracto de propóleo, con y | n= 27, ratas Sprague Dawley de 8 a 16 semanas. Tres grupos (n=9 molares /grupo): propóleo con flavonoides, propóleo sin flavonoides y óxido de zinc. | El propóleo con flavonoides retardó la respuesta inflamatoria a la primera semana de tratamiento, y estimuló la |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

| | | |
|---|---|---|
| sin flavonoides. | Aplicación tópica, sobre la pulpa expuesta. Seguimiento a la 1, 2 y 4 semana postratamiento. | formación de dentina reparativa. |
| Lima et al. 2011 (19) Análisis histológico comparativo de la reparación de pulpas de ratas expuestas a pulpotomía y recubrimiento con extracto de propóleo y otros agentes. | n=22 ratas Wistar de 12 semanas, 84 molares. Cuatro grupos (n=21 molares /grupo): aceite resinoso de *Capaifera langsdorffi*, extracto acuoso de propóleo verde, esponja de fibrina y pasta iodoformada. Aplicación tópica única, sobre la pulpa expuesta mediante esponja de fibrina. Seguimiento a las 24 horas, 15 y 30 días postratamiento. | No se observó formación de tejido mineralizado adyacente al área de la pulpa en contacto con el propóleo. Aumentó la necrosis pulpar. |
| Ahangari et al. 2012 (20) Evaluación histológica del efecto del propóleo como material bioactivo sobre la regeneración de la dentina y el potencial de las células madre de la pulpa dental en cobayos. | n=12 cobayos de 8 a 10 semanas, 48 incisivos. Dos tratamientos: hidróxido de calcio y propóleo, aplicación única, sobre la pulpa expuesta. Seguimiento a los 10, 15 y 30 días postratamiento. | El propóleo estimuló la producción de dentina tubular, con diferencia significativa en el efecto, entre los días 15 y 30.No hubo diferencia en el efecto de los tratamientos sobre las células madre de la pulpa dental. |
| Ramos et al. 2012 (21) Análisis histopatológico de la respuesta del tejido periapical a una pasta de propóleo como medicación intracanal en dientes de perros. | n=6 perros de 2-4 años, 72 incisivos. Cuatro grupos: propóleo (n=30), corticosteroide + antibiótico (n=30), glicerina (n=6) y sin tratamiento (n=6). Aplicación tópica en los conductos radiculares.Seguimiento a los 7, 14 y 28 días postratamiento. | El propóleo fue efectivo como medicación para la irrigación de conductos radiculares, en presencia de inflamación pulpar o periapical. No hubo diferencia en el efecto del propóleo en los periodos de observación. |
| Ozório et al. 2012 (22) Evaluación histológica del tejido pulpar de dientes primarios de cerdos sometidos a pulpotomía y recubrimiento con pastas | n=9 cerdos de cuatro meses, 36 incisivos. Cuatro grupos (n=9/grupo): hidróxido de calcio, extracto de propóleo, hidróxido de calcio + extracto de propóleo, sin tratamiento. | A los 42 días postratamiento todos los dientes tratados con el hidróxido de calcio, extracto de propóleo o la combinación de ambos presentaron una barrera de tejido duro y ausencia de |

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

| | | |
|---|---|---|
| compuestas por extracto de propóleo e hidróxido de calcio. | Seguimiento a los 7, 21 y 42 días postratamiento. | inflamación. |
| Esmeraldo et al. 2013 (23) Análisis histológico de la reacción inicial del tejido pulpar del canal radicular, después de pulpotomía y aplicación de extracto de propóleo verde en ratas. | n=18, ratas Wistar de 90 días, 72 molares. Cuatro grupos: extracto de propóleo verde, pasta de iodoformo, extracto de propóleo+pasta de iodoformo e hidróxido de calcio. Aplicación tópica en el tejido pulpar radicular. Evaluación macro y microscópica a las 24 horas, 72 horas y siete días. | El extracto de propóleo verde aumentó la intensidad del infiltrado inflamatorio al séptimo día. Este efecto fue considerado una respuesta tisular positiva para promover la reorganización celular y reparación de la pulpa expuesta. |
| Moradi et al. 2015 (24) Evaluación inmuno-histoquímica de la fibronectina y tenascina después del recubrimiento pulpar directo con MTA, plasma rico en plaquetas y propóleo en dientes de perros. | n=4 perros, 28 molares y 36 premolares. Cuatro grupos (16 dientes/grupo): plasma rico en plaquetas, propóleo, MTA e ionómero de vidrio. Aplicación tópica en el tejido pulpar. Evaluación inmunohistoquímica a los 7 y 30 días pos tratamiento. | El MTA aumentó la expresión de las glicoproteínas fibronectina y tenascina. En el grupo tratado con propóleo aumentó la tenascina 30 días después del tratamiento. El plasma rico en plaquetas no modificó la expresión de las glicoproteínas estudiadas. |

## DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se analizó la efectividad del propóleo en tratamientos pulpares de pulpotomía y pulpectomía, como alternativa al uso de otros medicamentos**.** Para ello, se realizó la búsqueda en las principales bases de datos bibliográficos disponibles, como se ha descrito anteriormente. Finalmente se incluyeron 16 artículos de investigaciones *in vivo*, nueve corresponden a estudios realizados en humanos y siete en animales de experimentación.

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

En cuatro de los estudios clínicos (9, 12, 13,14) se evaluó la efectividad del propóleo como agente irrigante de conductos radiculares, en tres de estos ensayos se comparó el efecto del propóleo con la clorhexidina; uno incluyó, además, un grupo en el que se utilizó el hidróxido de calcio como agente irrigante (13), mientras que Verma et al. (14) compararon el propóleo solo con solución salina isotónica.

La efectividad de los tratamientos irrigantes se evaluó mediante pruebas microbiológicas en tres investigaciones, en la restante se realizó evaluación clínica, de acuerdo con la presencia o ausencia de exudado (12). Abreu et al. (9) reportaron efecto antimicrobiano similar para el propóleo y la clorhexidina. Asimismo, Mier et al. (12) hallaron que ambos agentes son efectivos en la irrigación de conductos infectados; sin embargo, los resultados no fueron sometidos a un análisis estadístico inferencial. Por el contrario, aun cuando en el trabajo de Jolly et al. (13) el propóleo disminuyó las unidades formadoras de colonias, el efecto antimicrobiano de la clorhexidina fue superior. Por otra parte, también en el estudio de Verma et al. (14) se demostró la efectividad antibacteriana del propóleo al compararlo con la solución salina isotónica.

Existen diferencias importantes en los diseños metodológicos de los cuatro estudios, en este sentido, las concentraciones de las soluciones de propóleo utilizadas oscilan entre 0,5 y 25 %; mientras que la clorhexidina se utilizó en dos estudios en concentración de 0,2% y en el otro fue administrada al 2%. Los tamaños de las muestras variaron entre 32 y 120 pacientes; sin embargo, aun cuando los autores especifican los criterios de inclusión, en ninguno de los

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

trabajos se justifica estadísticamente el tamaño de la muestra, la cual estuvo conformada en dos estudios por niños (13,14) y en dos por adultos (9, 12). Asimismo, los periodos de seguimiento varían desde 36 horas (13) hasta 21 días (12) y se mencionan controles microbiológicos pre y post irrigación en un estudio (14).

La evaluación del propóleo como material de obturación de conductos radiculares se publica solo se en un estudio reciente (17). Los hallazgos radiográficos indican que la pasta obturadora constituida por óxido de zinc + propóleo es similar a los otros materiales de obturación estudiados; sin embargo, debido a que el seguimiento se hizo hasta los 12 meses postratamiento, los autores sugieren la necesidad de investigar la efectividad del propóleo hasta que ocurra la exfoliación natural de los dientes primarios.

En los restantes cuatro estudios clínicos se reporta la aplicación del propóleo en tratamientos de pulpotomías, en dos ensayos se incluyeron molares con lesiones cariosas asintomáticas (15,16), otro se efectuó en molares con pulpas muertas (10) y en el estudio de Parolia et al. (11 ) se realizaron exposiciones pulpares en forma mecánica. En todos los estudios se realizó evaluación clínica, dos incluyeron además la evaluación radiográfica (15,16) y solo en uno se hizo estudio histológico (11). En tres casos se comparó el efecto del propóleo con otros productos como el formocresol (10), MTA y Dycal (11), MTA y Biodentina (16), mientras que Alafandy et al. (15) compararon la efectividad del propóleo en molares primarios y permanentes.

La efectividad del propóleo fue similar al formocresol (10) y superior al dycal y al MTA (11); sin embargo, en el estudio realizado por Kusum et al. (16) el MTA

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

y la biodentina fueron más efectivos que el propóleo. Al igual que en los casos de pulpectomías, en los estudios sobre efectividad del propoleo en pulpotomías también existen diferencias metodológicas, que pueden explicar la diferencia en los resultados. Entre estas, la variación en los periodos de seguimiento, que oscilaron entre 7 días y 12 meses, y la condición en que se produce la exposición pulpar se consideran determinantes de la evolución del tratamiento.

Se acepta que la exposición accidental de la pulpa sana ofrece un pronóstico más favorable cuando se compara con la exposición pulpar por caries (11). En este sentido, en el estudio en el que propóleo fue superior al dycal y al MTA las exposiciones pulpares se realizaron en forma mecánica, en molares sin lesiones cariosas ni periodontales (11). Sin embargo, los resultados se basaron en la evaluación histológica *ex vivo*, análisis que se considera más confiable que el clínico para establecer el pronóstico a largo plazo en tratamientos de pulpotomías.

En todos los estudios animales incluidos en esta revisión se evaluó el efecto del propóleo sobre la pulpa dental expuesta, en seis de estos se realizó el análisis histológico del tejido pulpar o periapical (18-23), en el estudio restante (24) se determinó la expresión de dos glicoproteínas pulpares (fibronectina y tenascina) mediante análisis inmunohistoquímico. Al cotejar los diseños de estos estudios, con los criterios compilados por Sniekers et al. (7) se evidencia la ausencia de grupos controles sin tratamiento o con placebo en tres investigaciones (18,20,23). Sin embargo, en todos se describe la inclusión de grupos tratados con un material cuya efectividad está demostrada, como el

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

hidróxido de calcio (20,22,23), óxido de zinc (18); pasta iodoformada (19), mineral trióxido agregado-MTA (24) y una combinación de corticoesteroide más antibiótico (21). En cuatro estudios la asignación a los tratamientos fue aleatoria (19,21,22,24).

La información acerca de las características de la muestra es apropiada en todos los trabajos, más no se justifica el tamaño de la misma mediante cálculos estadísticos. Asimismo, aunque se describen los tratamientos aplicados, solo en dos trabajos los autores precisan la dosis administrada y la condición de enmascaramiento del investigador al momento de aplicar los tratamientos (19,21). Se detallan los procedimientos endodónticos, así como la preparación de las muestras y variables incluidas en el análisis histológico en todos las investigaciones; en tres se indica, además, que al analizar los resultados el investigador desconocía el tipo de tratamiento aplicado (19,21,24).

Cuatro estudios (18,20,21,24), coinciden en los periodos de evaluación post tratamiento, mínimo una semana y máximo un mes; con respecto a esta variable contrastan dos investigaciones en las cuales la primera evaluación se realizó a las 24 horas (19,23). Por otra parte, Ozorio et al. (22) reportan el mayor tiempo de evaluación postratamiento (42 días).

Se aplicaron pruebas estadísticas para analizar los resultados en tres estudios (20,21,24).

Los resultados publicados por Sabir et al. (18) y Ozorio et al. (22) mostraron retardo de la respuesta inflamatoria pulpar, 21 días después de aplicar tópicamente el propóleo con flavonoides, este efecto fue atribuido a la supresión de las células del sistema inmune y a la

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

actividad antimicrobiana que poseen los flavonoides. Resultados antiinflamatorios similares fueron hallados en el tejido periapical (21). Asimismo, Ahangari et al. (20) observaron ausencia de inflamación, infección y necrosis pulpar; adicionalmente el propóleo estimuló la producción de dentina tubular a los 15 y 30 días, efecto que también fue observado por Ozorio a los 21 y 42 días.

En contraste, Lima et al. (19) observaron un incremento en el área de tejido necrótico pulpar y ausencia en la formación de tejido mineralizado subyacente a la región de la pulpa recubierta con extracto acuosos de propóleo, mientras que Esmeraldo et al. (23) evidenciaron respuesta inflamatoria de la pulpa remanente del canal radicular siete días después del tratamiento con propóleo; sin embargo, en este estudio se plantea que la reacción inflamatoria pudo deberse al cono de papel absorbente empleado para aplicar el propóleo. Por otra parte, el análisis inmunohistoquímico reveló que 30 días después de aplicado, el propóleo elevó significativamente la expresión de la tenascina, más no de la fibronectina, por lo que Moradi et al. (24) sugieren realizar investigaciones para aclarar la calidad de la reparación de la pulpa recubierta con propóleo.

Los resultados de los estudios realizados en animales sugieren potencial utilidad del propoleo en tratamientos endodonticos de pulpotomias; sin embargo, debido a que en estas investigaciones se aplicó el propóleo sobre heridas pulpares sanas, se dificulta la extrapolación de los resultados a procesos infecciosos e inflamatorios pulpares y periapicales. Por otra parte, en ninguna de las investigaciones se valoraron los posibles efectos adversos producidos por el propóleo.

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

## CONCLUSIÓN

El análisis de los estudios realizados en humanos y en animales de experimentación evidencia la necesidad de realizar otras investigaciones, que permitan establecer la efectividad del propóleo en pulpectomías y pulpotomías, como alternativa a los medicamentos convencionales. Adicionalmente, considerando las posibles reacciones adversas originadas por el uso tópico del propóleo, se requieren los resultados de pruebas de toxicidad aguda y crónica en animales de experimentación, antes de proponer el uso del propóleo en tratamientos endodónticos en humanos.

## REFERENCIAS

1. Wagh VD. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. Adv Pharmacol Sci. 2013; 2013: 308249.

2. Farré R. Frasquet I. Sánchez A. El Propólis y la Salud. Ars Pharmaceutica 2004; 45 (1): 21-43.

3. Stangaciu S. Cuidados para la producción y extracción de propóleos. Espacio Apícola 1998; 33: 24-29.

4. Więckiewicz W, Miernik M, Więckiewicz M, Morawiec T. Does propolis help to maintain oral health?. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 351062.

5. Jain A, Deepti D, Sonkusre S, Singh A, Taunk T, Sood P. Propolis: A Boon of Nature–An Overview. Sch J App Med Sci, 2015; 3(2E):873-877.

6. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

metodológica para su realización. Rev Chilena de Cirugía, 2003, 55(2): 204-206.

7. Sniekers Y, Weinans H, Bierma-Zeinstra M. Review, animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment – a systematic approach. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16 (5): 533-541.

8. van Eekeren IC, Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Lubberts E, Verhaar JA, van Osch GJ, Bierma-Zeinstra SM. Fibrates as therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis? A systematic review. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 5(1):33-44.

9. Abreu J, Chapotin M, Peña R. Propolina una alternativa en la endodoncia. Revista Médica Electrónica 1999; 2(1).

10. González W, Corona M, Martínez M, García M, Núñez L. Pulpotomías de molares temporales en pulpas muertas con tintura de propóleo al 10%. Rev Cubana Estomatol, 2007, 44 (3).

11. Parolia A, Kundabala M, Rao NN, Acharya SR, Agrawal P, Mohan M, Thomas M. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. Aust Dent J, 2010, 55 (1): 59-56.

12. Mier M, Trotman I, Rodriguez O. Efectividad del propóleo como irrigante en la terapia endodóntica. Policlinico 13 de Mazo Habana del Este 2010-2011. Citado el 20 de octubre de 2015. Disponible: http://www.odontologia-online. com/publicaciones/endodoncia/3051-efectividad- del-propoleos-como-

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

irrigante-en-la-terapia-endodontica-policlinico-13-de-marzo-habana-del-este-2010-2011.

13. Jolly M, Singh N, Rathore M, Tandon S, Sharma S. Propolis and commonly used intracanal irrigants. Comparative evaluation of inflammatory potential. J Clin Pediatr Dent, 2013, 37(4): 373-376.

14. Verma MK, Pandey RK, Khanna R, Agarwal J. The antimicrobial effectiveness of 25% propolis extract in root canal irrigation of primary teeth. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2014, 32(2): 120-124.

15. Alafandy A. Assessment of crude propolis as a direct pulp capping agent in primary and immature permanent teeth. Endodontic Practice Today, 2014, 8(3): 199-206.

16. Kusum B, Rakesh K, Richa K.Clinical and radiographical evaluation of mineral trioxide aggregate, biodentine and propolis as pulpotomy medicaments in primary teeth. Restor Dent Endod, 2015, 40(4):276-285.

17. Al-Ostwani AO1, Al-Monaqel BM, Al-Tinawi MK. A clinical and radiographic study of four different root canal fillings in primary molars. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2016, 34(1): 55-59.

18. Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. J Oral Sci, 2005, 47(3): 135-138.

19. Lima RV, Esmeraldo MR, de Carvalho MG, de Oliveira PT, de Carvalho RA, da Silva FL Jr, de Brito Costa EM. Pulp repair after

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

pulpotomy using different pulp capping agents: a comparative histologic analysis. Pediatr Dent, 2011, 33(1):14-18.

20. Ahangari Z, Naseri M, Jalili M, Mansouri Y, Mashhadiabbas F, Torkaman A. Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. Cell J, 2012, 13(4): 223-228.
21. Ramos IF, Biz MT, Paulino N, Scremin A, Della Bona A, Barletta FB, Figueiredo JA. Histopathological analysis of corticosteroid-antibiotic preparation and propolis paste formulation as intracanal medication after pulpectomy: an in vivo study. J Appl Oral Sci, 2012, 20(1): 50-56.
22. Ozório JE, Carvalho LF, de Oliveira DA, de Sousa-Neto MD, Perez DE. Standardized propolis extract and calcium hydroxide as pulpotomy agents in primary pig teeth. J Dent Child (Chic), 2012, 79(2): 53-58.
23. Esmeraldo MR, Carvalho MG, Carvalho RA, Lima Rde F, Costa EM. Inflammatory effect of green propolis on dental pulp in rats. Braz Oral Res, 2013, 27(5): 417-422.
24. Moradi S, Saghravanian N, Moushekhian S, Fatemi S, Forghani M. Immunohistochemical Evaluation of Fibronectin and Tenascin Following Direct Pulp Capping with Mineral Trioxide Aggregate, Platelet-Rich Plasma and Propolis in Dogs' Teeth. Iran Endod J, 2015, 10(3): 188-192

*Recibido: 13/10/2016*

*Aprobado: 22/11/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Artículo de Revisión | Depósito Legal: PPI201102ME3815
G. Carrero y cols | ISSN: 2244-8136

# RETENEDORES UTILIZADOS DURANTE LA FASE DE CONTENCIÓN EN ORTODONCIA.

**Gladys Carrero[1], Lía Belandria[1].**

1. **Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología. Catedra de Ortodoncia, Mérida-Venezuela.**

**Correspondencia:** [1] Calle 24 entre Av. 2 y 3, Facultad de Odontología, Dpto. de Odontología Preventiva y Social.
**Email**: gladysca60@yahoo.es

**RESUMEN**

La estabilidad es un requerimiento primordial a tener en cuenta en un tratamiento ortodóncico. Aun cuando un correcto diagnóstico y planificación del tratamiento sean continuados con una cuidadosa estabilización del resultado, la tendencia a la recidiva existe en un importante porcentaje de los casos. El período de contención postratamiento ayuda a mejorar la estabilidad a largo plazo; la contención puede ser fija o removible, temporaria o definitiva, activa o pasiva. Su indicación depende fundamentalmente de factores relacionados con el crecimiento, el tipo de maloclusión corregida, el estado periodontal y de la edad del paciente. Todo paciente debe ser informado inicialmente de esta etapa del tratamiento debido a que es tan importante como la corrección de la maloclusión misma. La presente revisión de la literatura muestra diversos retenedores que son utilizados como métodos de contención una vez culminado el tratamiento activo de ortodoncia.

**PALABRAS CLAVE**: contención o retención, estabilidad, retenedor, recidiva.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

ACTA BIOCLINICA | Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017
Artículo de Revisión | Depósito Legal: PPI201102ME3815
G. Carrero y cols | ISSN: 2244-8136

# RETAINERS USED DURING THE CONTAINMENT PHASE IN ORTHODONTICS.

## ABSTRACT

Stability is a primary requirement to be considered in orthodontic treatment. Even if a correct diagnosis and treatment planning will continue careful stabilization of the final result, the tendency to relapse continues to exist in a significant percentage of cases. The posttreatment retention period helps improve long-term stability; retainers can be fixed or removable, temporary or permanent, active or passive. Its indication depends mainly on factors related to growth, corrected type of malocclusion, periodontal status and patient age. Every patient must be informed of this initial stage of treatment because it is as important as the correction of malocclusion itself. This review of the literature shows various retainers that are used as methods of retention once the active orthodontic treatment culminated.

**KEY WORDS**: retention, stability, retainer, relapse.

## INTRODUCCIÓN

La recidiva seguida al tratamiento de ortodoncia es un constante problema tanto para los pacientes como para los clínicos. Ésta es definida como el retorno de algunas de las características originales que presentaba la maloclusión, una vez finalizado el tratamiento de ortodoncia (1, 2) Entre los objetivos del tratamiento de ortodoncia, más allá de la estética facial y dental, la función, la salud y longevidad de la dentición, se halla la obtención de un resultado estable o relativamente estable. La realidad de nuestros conocimientos

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

actuales es que ninguna forma de tratamiento garantiza una absoluta estabilidad, ni un caso bien tratado bajo los más altos estándares puede asegurar por sí mismo la estabilidad. Después del tratamiento ortodóncico los dientes no están anquilosados al hueso, el ligamento periodontal es parte de los mecanismos de ajuste del sistema estomatognático, que permite a los dientes migrar bajo condiciones cambiantes. Esto no significa, que nuestros objetivos de tratamiento deben ignorar una oclusión estable, y que por tanto la fase de contención es inevitable (3, 4)

El tipo clásico de recidiva está bien documentado (5,6) Incluye el apiñamiento o espaciamiento de los dientes, regreso a la mordida profunda o mordida abierta, inestabilidad de la corrección de la Clase II o Clase III, inestabilidad de los casos de subdivisión y en general un retorno de la mala alineación (3). Esta revisión estudia los tipos de retenedores empleados como métodos de contención una vez finalizado el tratamiento de ortodoncia.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

## CLASIFICACIÓN DE LOS RETENEDORES

Existen diferentes tipos de retenedores que pueden ser utilizados por los pacientes tratados ortodóncicamente. Estos básicamente entran en dos categorías, retenedores removibles los cuales por definición pueden ser removidos de la boca por el paciente, permitiendo ser utilizado la mayor parte del tiempo y retirarlos para comer y realizar la higiene bucal. Sin embargo, el éxito de estos retenedores depende de la cooperación del paciente en el uso de los mismos. Los retenedores fijos, son aquellos que se adhieren a los dientes, no requieren de la cooperación del paciente, pero necesitan mantenimiento, monitoreo y reemplazo de los mismos en caso de que se descementen (3, 7, 8, 9)

## RETENEDORES REMOVIBLES

### Placas de Hawley

Es quizás el tipo de retenedor más utilizado en aparatología removible; la simplicidad en su confección y su fácil

activación la han hecho sumamente populares. Está conformado por una placa base de acrílico a la cual se incorpora anteriormente un arco labial con ansas en forma de U a nivel de caninos. La retención está dada por ganchos Adams en los primeros molares (10, 11, 12).

En casos de presentarse recidiva, las ansas en U a nivel de caninos pueden ser activadas para generar el cierre de pequeños espacios. (Figura 1)

**Figura 1. Placas de Hawley (10)**

**Placas de Hawley Modificadas**

Existen diversas modificaciones de las placas de Hawley según los requerimientos de cada caso, por ejemplo se pueden incorporar aditamentos como rejillas linguales, planos de mordida, fantomas, etc.

**Placa modificada con arco continuo vestibular soldado a ganchos de Adams**

Tiene un arco vestibular con ansas en forma de U entre caninos y premolares, soldado a gancho de Adams a nivel de molares. Se usa para mantener cerrados los espacios donde se hayan realizado exodoncias. (8, 13) (Figura 2)

**Figura 2. Placa modificada con arco continúo vestibular soldado a ganchos de Adams.(13)**

**Placa con acrílico en arco vestibular**

Consta de un arco vestibular contorneado alrededor de los incisivos cubierto por acrílico transparente para ayudar al control de las recidivas de dientes con rotaciones severas al inicio del tratamiento (14) (Figura 3)

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

**Figura 3. Placa con acrílico en arco vestibular.(14)**

## Circunferencial

Incorporan un arco labial de 0.7mm, que se extiende alrededor de la cara distal del último molar, con una base de acrílico.

Al no tener ganchos posteriores permiten que la oclusión se asiente naturalmente durante la fase de retención. Es útil para mantener espacios cerrados en la zona de extracción (15) (Figura 4)

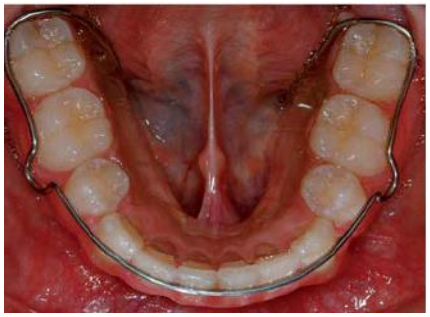


**Figura 4. Retenedor circunferencial.(15)**

## Circunferencial con gancho en forma de Adams

Presentan un arco vestibular extendiéndose hasta distal del último molar con ansas en U entre premolares y caninos, y forma de Adams en el último molar para ayudar en la retención del aparato (Figura 5). Este tipo de retenedor está indicado para mantener el cierre de espacios de extracción (15).

**Figura 5. Retenedor circunferencial con gancho en forma de Adams.(15)**

## Con plano de mordida anterior

Indicado para abrir la mordida y desocluir los dientes posteriores. Impide la erupción de los dientes anteriores superiores y permite la erupción de los posteriores (Figura 6). Se recomienda en pacientes braquicefálicos/ euriprosopos.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

Cuando se utiliza de manera pasiva, evita recidivas de mordidas profundas (16).

**Figura 6. Retenedor con plano de mordida anterior.(16)**

**Con plano de mordida posterior**

Está indicado para cerrar la mordida y desocluir los dientes anteriores en pacientes en crecimiento. Impide la erupción de los dientes posteriores y permite la erupción de anteriores (Figura 7). Recomendado en pacientes con patrón dolicocefálico/leptoprosopo· (17).

**Figura 7. Retenedor con plano de mordida posteior.(17)**

**Con tubos en molares para uso de tracción extraoral**

Tiene tubos soldados a ganchos en primeros molares para uso de la tracción extraoral. Útil para la contención de maloclusiones Clases II por prognatismo maxilar. (8) (Figura 8)

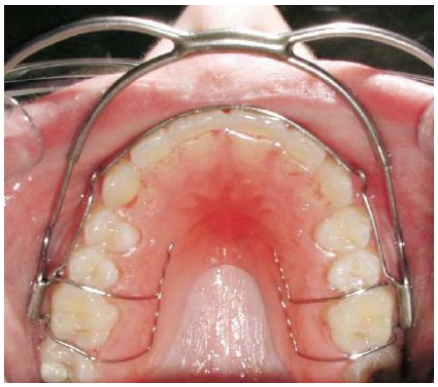


**Figura 8. Retenedor con tubos en molares para el uso de tracción extraoral.(8)**

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

**Con rejilla lingual**

Para controlar empuje lingual y deglución atípica. Evita la recidiva de la mordida abierta por esta causa, manteniendo la lengua posteriormente. (8, 17) (Figura 9)

**Figura 9. Retenedor con rejilla lingual. (17)**

**Modificada con dientes protésicos**

En la placa base de acrílico se adicionan dientes protésicos para mejorar la estética dental previa al tratamiento restaurativo definitivo. Debe tener extensiones de alambre incorporadas a la placa acrílica para mantener exactamente el espacio creado por la ortodoncia, para la colocación de los dientes que serán reemplazados protésicamente. (1) (Figura 10)

**Figura 10. Retenedor modificado con dientes protésicos.(10)**

**Spring aligner**

Se usa para corregir rotaciones mínimas en dientes anteriores inferiores. Debe haber espacio para la corrección, el acrílico está en íntimo contacto con todos los demás dientes. Para una mejor retención debe llevar escudos acrílicos por vestibular y lingual (14) (Figura 11)

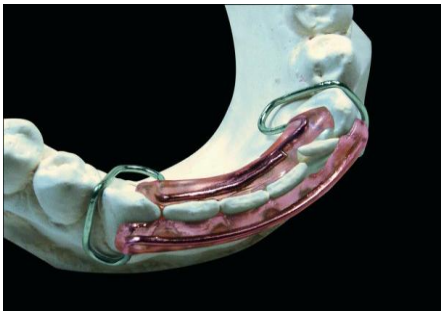


**Figura 11. Retenedor spring aligner (14)**

**RETENEDORES FORMADOS AL VACIO**

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

Los retenedores formados al vacío son hechos de materiales termoplásticos de diferente grosor.

**Retenedor Essix**

Aparatos termoplásticos, elaborados con plástico Essix tipo A o tipo C. Cuando es tipo A, los retenedores van elaborados de canino a canino, quedando en la zona posterior solo por palatino y de canino a canino se cubre por completo en vestibular; tiene como desventaja que puede producir extrusión de dientes posteriores. (Figura 12)

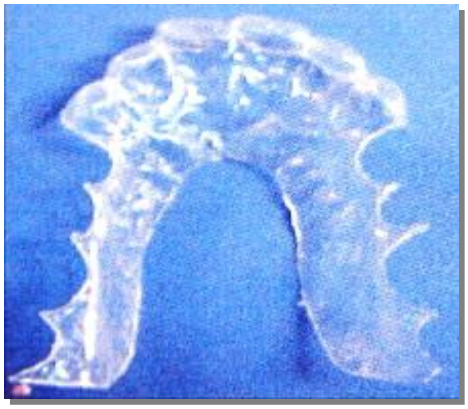


**Figura 12. Retenedor Essix tipo A (18)**

Cuando es tipo C, el retenedor Essix puede ser de canino a canino o de arco completo cubriendo las caras vestibulares y linguales de todos los dientes erupcionados, tanto en maxilar como en mandíbula. (Figura 13). Debido a que estos retenedores son más flexibles, ellos se extienden de 1 a 2mm por encima del margen gingival para asegurar una adecuada retención del retenedor y mantener los resultados ortodóncicos. Su uso es solamente durante la noche, ya que se ha reportado que un incremento en el tiempo de uso genera mordida abierta anterior.(14, 18, 19. 20)

**Figura 13. Retenedor Essix tipo C.(20)**

**Retenedor Essix reforzado**

Consiste de un retenedor formado al vacío el cual ha sido modificado por la colocación de un alambre de 0.9 – 1mm en diámetro, el cual ha sido contorneado para fijar el aspecto palatino de los dientes

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

superiores. Esta técnica modificada ayuda a resolver las deficiencias que los retenedores al vacío tienen en mantener la expansión del maxilar (21, 22) (Figura 14)

**Figura 14. Retenedor Essix reforzado (22)**

**Aparato Essix para mínimos movimientos dentales**

Aparatos termoplásticos utilizados para mínimos movimientos dentales logrados con las pinzas Hilliard. Las termo pinzas de Hilliard proporcionan una fuerza para mover un diente creando un tope directamente en el aparato Essix. (Figura 15) Este sistema Hilliard permite crear espacios, cerrar diastemas, lograr movimientos de cuerpo, rotación, inclinación y torque (23)

**Figura 15. Aparato Essix para mínimos movimientos dentales (23).**

**Retenedor Duran**

Realizados de material termoplástico al vacío. Son de mayor grosor que los retenedores Essix, lo cual disminuye la flexibilidad. Este retenedor solamente se extiende 3mm arriba de la superficie labial; por ser tan corto, no mantiene buen control de los dientes. (1) (Figura 16)

**Figura 16. Retenedor Duran (1)**

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

## RETENEDORES FIJOS

Los retenedores fijos son utilizados cuando hay un riesgo significativo de recidiva o cuando el riesgo es más pequeño, pero las consecuencias, ya sea desde un punto de vista clínico o del paciente, son inaceptables. Usualmente, los retenedores fijos se colocan por palatino o lingual de los incisivos superiores o inferiores y caninos. Se pueden emplear diferentes métodos. El más utilizado es un alambre, que ha sido contorneado para adaptarse estrechamente a las caras palatinas/linguales, el cual se adhiere a los dientes por una resina y tiene como objetivo mantener la alineación dental. (24) (Figura 17)

Hay un número de razones clínicas que pueden indicar cuando la retención fija debe ser considerada: Cierre de diastemas y espaciamiento generalizado, mantener la posición de los incisivos inferiores, soporte periodontal reducido, rotaciones severas, dientes severamente desplazados y pacientes con labio o paladar hendido. (25, 26, 27)

**Figura 17. Retenedores fijos.(26)**

## CONCLUSIÓN

La retención es la fase final del manejo ortodóncico de un paciente, pero debe ser planificada desde el principio, con base en los cambios dentales y faciales que se producirán durante el tratamiento. Es importante informar al paciente sobre el régimen de retención propuesto, y su responsabilidad respecto al mantenimiento de los resultados ortodóncicos. El tipo de retenedor usado y el régimen de retención propuesto debería variar entre pacientes dependiendo de sus necesidades individuales. El régimen de retención sugerido debe dar tiempo para la organización de las fibras gingivales y resistir los cambios que puedan ocurrir con el futuro crecimiento facial. Además, los pacientes tienen expectativas muy altas de

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

lo que puede lograrse con el tratamiento ortodóncico y esperan que los resultados sean estables indefinidamente. Es responsabilidad del clínico asegurar que las expectativas sean realistas y que ellos sean conscientes de su propia responsabilidad en lo que respecta al tratamiento en general y en particular la retención.

## REFERENCIAS

1. Lewis, B. Orthodontic retention. Dental Nursing. Sept 2008; 4 (9).
2. Edwards JG. A long-term prospective evaluation of the circumferential supracrestal fibrotomy in alleviating orthodontic relapse. American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1988; 93(5):380-7.
3. Burstone, Charles J. Perspectives in Orthodontic Stability. Chapter 3. pp. 45-59.
4. Nanda, RS, Nanda SK. Considerationes of dentofacial growth in long term retention and stability: is active retention needed? Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1992; 101(4):297-302.
5. Shapiro PA, Kokich VG. The rationale of various models of retention. Symp Orthod Dent Clinics North America, 1981; pp 177-193.
6. Pancherz H. The nature of Class II relapse after Herbst appliance treatment: A cephalometric long term investigation. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1991; 100: 220-223.
7. Case, CS. Principles of retention in orthodontia. Am J Orthod. 2003; 124:352-361.
8. Störman I, Ehmer U. A prospective randomized study of different retainer types. J Orofac Orthop. 2002; 63(1): 42-50.
9. Atack N, Harradine N, Sandy JR, Ireland AJ. Which way forward? Fixed or removable lower retainers. Angle Orthodontics, 2007; 77(6):954-959.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

*10.* Hawley, CA. A removable retainer. Dent Cosmos, 1919; 61:449-554.

*11.* Rowland H, Hichens L, Williams A et al. Effectiveness of Hawley and vacuum-formed retainers: A single-centre randomized controlled trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007; 132(6): 730-737.

*12.* Hichens L, Rowland H, Williams A et al. Cost-effectiveness and patient satisfaction: Hawley and vacuum-formed retainers. Eur J Orthod, 2007; 29(4): 372-378.

13. Heiser W, Niederwanger A, Bancher B et al. Three-dimensional dental arch and palatal form changes after extraction and nonextraction treatment. Am J Orthod. 2004; 126: 71-81.

14. Daniel JR, Peter G. John JS. Orthodontic retention and stability: a clinical perspective. J Clin Orthod, 2007; 61(3): 125-132.

15. Erdinc AE, Nanda RS et al. Relapse of anterior crowding in patients treated with extraction and nonextraction of premolars. Am J Orthod. 2006; 129:775-784.

16. Yavari J, Shrout MK, Russell CM et al. Relapse in Angle class II division 1 malocclusion treated by tandem mechanics without extraction of permanent teeth: A retrospective analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2000; 118:34-42.

17. Littlewood SJ. Millett DT, Doubleday B et al. Orthodontic retention: A systematic review. J Orthod. 2006; 33:205-12.

18. Mai W, He J, Meng H et al. Comparison of vacuum-formed and Hawley retainers: A systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014; 145:720-7.

19. Sun J, Yu YC, Liu MY et at. Survival time comparisom between Hawley and clear overlay retainers: A randomized trial. J Dent Res. 2011; 90: 1197-201.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

20. Lindauer JS, Shoff RC. Comparison of Essix and Hawley retainers. J Clin Orthod. 1998; 32:95-7.
21. Raja TA, Littlewood SJ et al. Wear resistance of four types of vacuum-formed retainer materials: A laboratory study. Angle Orthod. 2014; 84:656-64.
22. Hyo WA, Kyung AK, Seong HK. A new type of clear orthodontic retainer incorporating multi-layer hybrid materials. The Korean Journal of Orthodontics. 2015: 45(5):268-272.
23. Sheridan JJ, McMinn R, LeDoux W. Essix thermosealed appliances: various orthodontic uses. Journal of Clinical Orthodontic. 1995: 29(2):108-113.
24. Shah AA, Sandler PJ, Murray AM. How to place a lower bonded retainer. J Orthod. 2005; 32(3):206-210.
25. Butler J, Dowling P. Orthodontic bonded retainers. Journal of the Irish Dental Association. 2005; 51(1):29-32.
26. Atack N; Herradine N, Sandy J et al. Which way forward? Fixed or removable lower retainers. Angle Orthodontist. 2007; 77(6):954-959.
27. Lumsden KW, Saidler G, McColl JH. Breakage incidence with direct bonded lingual retainers. British Journal of Orthodontics. 1999; 26(3):191-194.
28. Zachrisson BU. Long-term experience with direct bonded retainers: Update and clinical advice. Journal of Clinical Orthodontics. 2007; 41(12):728-737.
29. Blake M, Bibby K. Retention and stability: A review of the literature. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998; 114:299-306.
30. Bennett ME, Tulloch JF. Understanding orthodontic treatment satisfaction from the patient's perspective: A qualitative

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

approach. Clinical Orthodontics and Research. 1999; 2:53-61.

*Recibido: 15/09/2016*
*Aceptado:30/11/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

C. Febres y Col ISSN: 2244-8136

# CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 1 Y 2

**Christopher Febres-Aldana[1], Anthony Febres-Aldana[2], Ruth Fernández-Ruiz[3],**

**Miguel Villasmil†[4]**

1. **Department of Pathology and Laboratory Medicine. Mount Sinai Medical Center, FL.**
2. **Escuela de Medicina "Luis Razetti" Universidad Central de Venezuela (U.C.V). Caracas**
3. **Medicina Interna, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa.**
4. **Gastroenterología, Hospital de Clínicas Caracas (H.C.C). Caracas, Venezuela.**

**Correspondencia:** [1] Edf. Hospital de Clínicas Caracas, Av. Panteón con Av. Alameda, Urb. San Bernandino, Apartado Postal 1011. Caracas, Venezuela Teléfono

**Email:** chrisceo.gene@gmail.com

## RESUMEN

El término Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) abarca múltiples síndromes hereditarios autosómicos que se expresan como endocrinopatías. Estos pacientes son portadores de mutaciones en líneas germinales que poseen elevada penetrancia y predisponen al desarrollo tumoral en células endocrinas. En la NEM tipo 1, las mutaciones del gen supresor de tumor *MEN1* incrementan el riesgo de adenoma paratiroideo, tumores pancreáticos y tumores de la hipófisis anterior, mientras que en la NEM tipo 2, las mutaciones del protooncogen *RET* incrementan el riesgo de carcinoma medular de tiroides, tumores de

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

paratiroides y feocromocitoma. La presencia de habito Marfanoide y neuromas mucosos permite la diferenciación entre NEM tipo 2B y tipo 2A. El reconocimiento y diagnóstico preciso de los individuos y familias que están a riesgo de poseer una mutación de *RET* en línea germinal es fundamental para la prevención y el manejo de neoplasias potencialmente mortales. En esta revisión, se resumen las características clínicas, estrategias diagnósticas, patogénesis, y aspectos relacionados con el asesoramiento genético de las NEM tipo 1 y tipo 2.

**PALABRAS CLAVE**: Síndrome Neoplásico, Neoplasia Endocrina Múltiple, Asesoramiento Genético.

## CLINICAL AND GENETICS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASMS 1 AND 2

## ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) consist of several autosomal- dominantly inherited syndromes that are expressed as endocrinopathies. The highly penetrant germline mutations predispose patients to tumor development in hormone-secreting cells. In MEN type 1, mutations in the tumor suppressor gene *MEN1* increase the risk of developing pituitary, parathyroid and pancreatic islet tumors, whereas in MEN type 2, mutations of the proto-oncogene *RET* increase the risk for medullary thyroid carcinoma, parathyroid tumors and pheochromocytoma. Identification of marfanoid habitus and mucosal neuromas allow to differentiate MEN type 2B from type 2A. Accurate clinical diagnosis of individuals and families at risk of harboring a germline *RET* mutation is critical for the prevention and management of potentially life-threatening neoplasms. This review summarizes the clinical description of MEN type 1 and type 2, as well as, diagnosis, pathogenesis, testing strategies, and aspects for genetic counseling.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

ACTA BIOCLINICA Volumen 7, N° 13, Enero/Junio 2017

Artículo de Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

C. Febres y Col ISSN: 2244-8136

**KEY WORDS**: Neoplastic Syndromes, Multiple Endocrine Neoplasia, Genetic Counseling.

## INTRODUCCIÓN

El término neoplasia endocrina múltiple (NEM; síndrome poliglandular) se refiere a un conjunto de síndromes hereditarios autosómicos dominantes que son originados por mutaciones de genes involucrados en la regulación del crecimiento celular. Cada síndrome está constituido no solo por tumores benignos productores de hormonas, sino además de tumores malignos y tumores no funcionantes. Según el último consenso oficial (1), se reconocen dos tipos de NEM, tipo 1 (síndrome de Wermer) y tipo 2; junto a las subcategorías tipo 2-A (síndrome de Sipple), tipo 2-B (o tipo-3) y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) T**abla 1**.

**Tabla 1. Características y Componentes de las Neoplasias Endócrinas Múltiples**

| **Características** | **NEM 1** | **NEM 2** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **A** | **B** | **CMTF** |
| **Epónimo** | Síndrome de Wermer | Síndrome de Sipple | | |
| **Descripción Inicial** | 1954 | 1961 | 1975 | |
| **Prevalencia** | 1 en 30.000 | 1 en 40.000 | 1 en 40.000 | |
| **Edad de Presentación** | >30 años | < 20años | <10años | <20 a >50 años |
| **Mortalidad** | Variable. 50% a los 50 años | 15-20% (5% con tiroidectomía profiláctica) | >50% a los 2 años del diagnostico de CMT | Similar a NEM2A |
| **Gen Afectado** | *MEN1* | *RET* | | |
| **Componente** | | | | |
| **Tumor Pancreático** | 30-80% | | | |

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tumor Carcinoide** | 2-10% | | | |
| **Adenoma Hipofisiario** | 15-60% | | | |
| **Tumor de Paratiroides** | 95% | 20-40% | <1% | |
| **Carcinoma Medular de Tiroides** | | >95% | | |
| **Tumor de la Corteza Adrenal** | 20-40% | | | |
| **Feocromocitoma** | < 1% | >33% | 50% | |
| **Meningioma y Ependimoma** | 10-60% | | | |
| **Hábito Marfanoide** | | | 80% | |
| **Neuroma mucoso múltiple** | | | >95% | |
| **Lipomas** | 30% | | | |
| **Angiofibromas** | 85% | | | |
| **Amiloidosis Cutánea** | | 30% | | raro |
| **Colagenomas** | 63-72% | | | |
| **Enfermedad de Hirschsprung** | | sí | | sí |

La asociación entre los diferentes componentes de la NEM- tipo 1 fue reportada inicialmente en 1954 por Paul Wermer (2) y la primera asociación entre cáncer de tiroides y feocromocitoma fue establecida por Jhon H. Sipple en 1961(3). Aunque algunos pacientes con neuromas fueron reportados al mismo tiempo, la distinción entre tipo 2-A y 2-B no fue hecha sino hasta 1975 (4). Algunos autores incluyen el complejo de Carney como un tipo de NEM, ya que se caracteriza por la presencia de la enfermedad adrenocortical pigmentaria primaria, adenoma hipofisario, tumores de células de Sertoli, nódulos tiroideos, y otros tumores no endocrinos (mixomas cutáneos y cardiacos, schwannomas melanóticos, y lentiginos) (5,6). De igual forma, el síndrome de McCune-Albright, la enfermedad de Von

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo 1 también pueden ser consideradas como síndromes de NEM. Recientemente se ha asociado mutaciones del gen *CDKN1B* con la génesis de tumores de paratiroides e hipófisis, siendo denominada NEM tipo 4 (7). Se presenta una breve descripción de la genética y métodos diagnósticos de los constituyentes definitorios de las NEM tipo 1 y tipo 2, como bases para su manejo clínico y asesoramiento genético.

## DEFINICIÓN DE LAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Las NEM se encuentran definidas por la combinación de diversas endocrinopatías:

1. **La NEM tipo 1** (OMIM 131100) se define por la combinación de 2 de los 3 tumores principales: 1. hiperfunción de las cuatro glándulas parótidas (adenoma paratiroideo 90%), 2. tumor de los islotes pancreáticos (incluyendo gastrinoma 40%, insulinoma 10%, glucagonoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo (VIPoma), o tumor productor de polipéptido pancreático 2%), y 3. tumor de la pituitaria anterior (prolactinoma 20%, somatotropinoma, corticotropinoma, o tumores no funcionantes 5%). La forma familiar es definida por al menos un caso con criterios de NEM tipo 1 junto al menos un familiar de primer grado con alguno de los 3 tumores definitorios de la enfermedad (1,8). 2. La NEM tipo 2 (OMIM 171400) es definida por la presencia del carcinoma medular de tiroides (CMT)(1,9). En **NEM tipo 2-A** junto al CMT se presenta un feocromocitoma (50%), e hiperparatiroidismo causado por la hiperplasia de las glándulas parótidas (20-40%). Por otro lado existe el CMTF, que no se encuentra asociado a endocrinopatías (1).

3. La **NEM tipo 2-B** es la variante más grave siendo definida por la presencia de CMT y feocromocitoma, asociados a neuromas mucosos, fibras nerviosas cornéales, habito Marfanoide, y ausencia de hiperparatiroidismo (<1%) (1,10,11). Esta representa alrededor del 5% de todos los casos de la NEM tipo 2, mientras el tipo 2-A representa el 75% y CMT familiar el 20% restante (1,12). Además se puede observar neuropatía periférica,

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

hiperhidrosis facial, atrofia testicular, anomalías y caries dentales extensas (13). La NEM tipo 2-B posee peor pronóstico debido a que el CMT es más agresivo, resultando en <50% de supervivencia a los 10 años (11).

## 3. PATOGÉNESIS Y GENÉTICA

### 3.1 El Gen Supresor de Tumor *MEN1*

El locus del gen *MEN1(Multiple Endocrine Neoplasia I)* se encuentra localizado en el cromosoma 11q13(14). La expresión de la NEM tipo 1 al parecer sigue el modelo de tumorogénesis de doble golpe (*two hits*) de Knudson **figura 1**, donde el alelo *MEN1* mutado representa una mutación de líneas germinales presente en todas las células al momento del nacimiento. La segunda mutación es una mutación somática que ocurre en las células endocrinas predispuestas y conduce a la pérdida del alelo restante, dándole la capacidad de supervivencia a las células necesaria para el desarrollo del tumor (15). Esto puede explica porque las manifestaciones endocrinas y no endocrinas en pacientes con NEM tipo 1 comienzan alrededor de la cuarta y quinta década de la vida, más temprano que sus contrapartes esporádicas.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

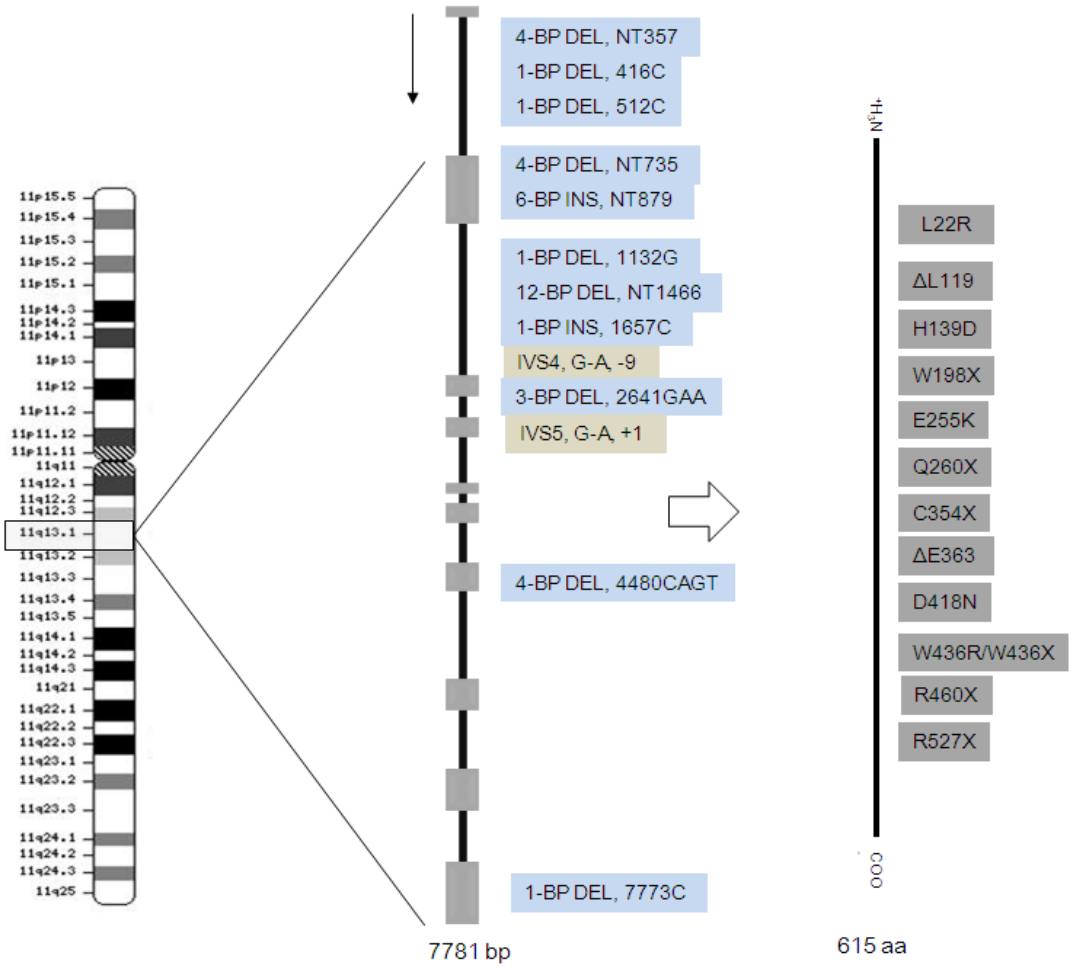



**Figura 1. Se muestra el cromosoma 11 enfatizando el locus del gen *MEN1*, dividiendo cualitativamente el gen en sus respectivos intrones (línea negra) y exones (recuadros grises). De acuerdo con "*Online Mendelian Inheritance in Man*" (*www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)* se conocen 5 mutaciones "*missense*", 6 mutaciones "*nonsense*" y dos deleciones puntuales relacionadas con la pérdida de función de *MEN1*. Así mismo, 8 delecciones, 2 inserciones y 2 inversiones en diferentes regiones del gen están en relación con el fenotipo de la enfermedad.**

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

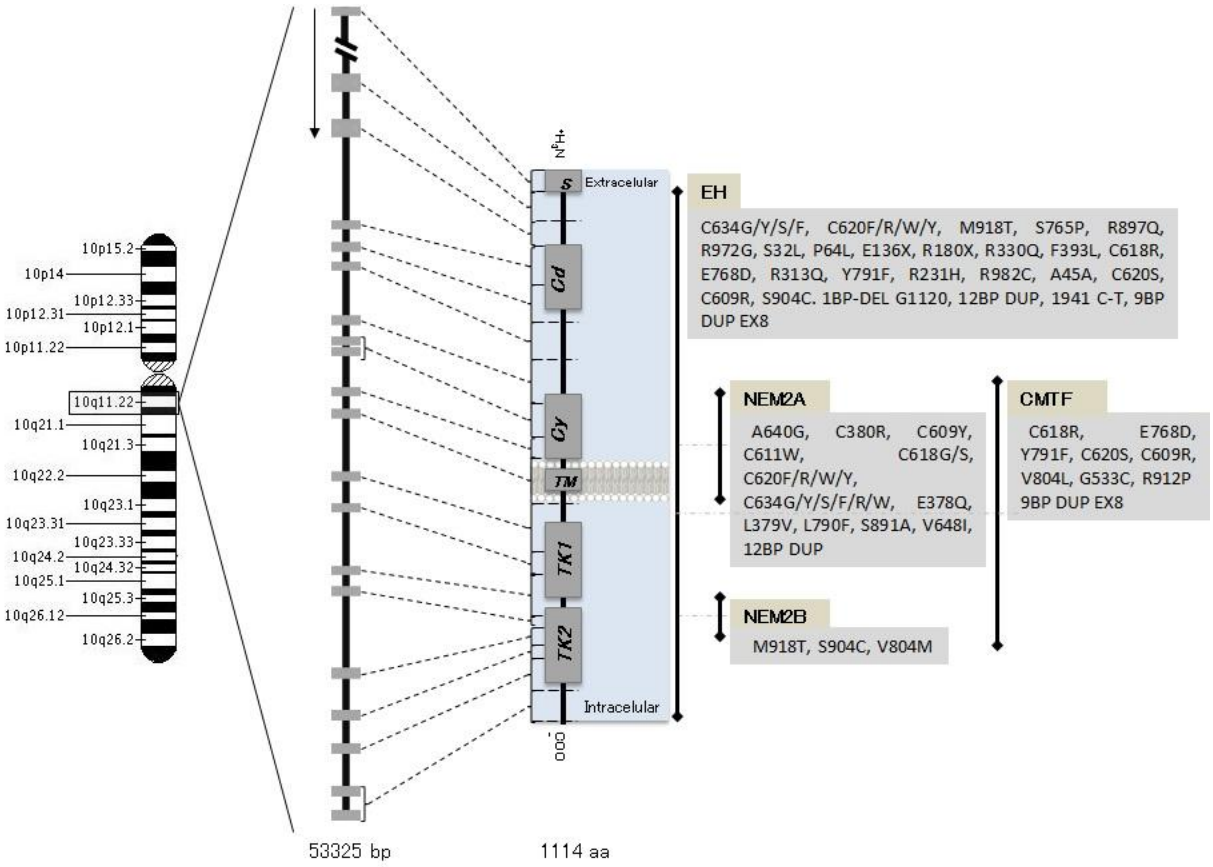



**Figura 2. El modelo de Knudson propone que los defectos genómicos relacionados con la NEM se fundamentan en dos eventos genéticos denominados golpes. En el caso de *MEN1*, el primer golpe consiste en la pérdida de función de unos de los alelos a partir de una mutación esporádica. El segundo golpe consiste en la pérdida de función del otro alelo, bien sea a partir de un rearreglo cromosómico que altere la expresión del gen ó por una mutación. En el caso de *RET*, la ganancia de función a partir de una mutación esporádica o por la herencia de un alelo mutado constituye el primer golpe. El segundo golpe puede ser la ganancia de función por una trisomía, la mutación del otro alelo, la duplicación del gen o la perdida de función del alelo normal por una mutación en el alelo sano**

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

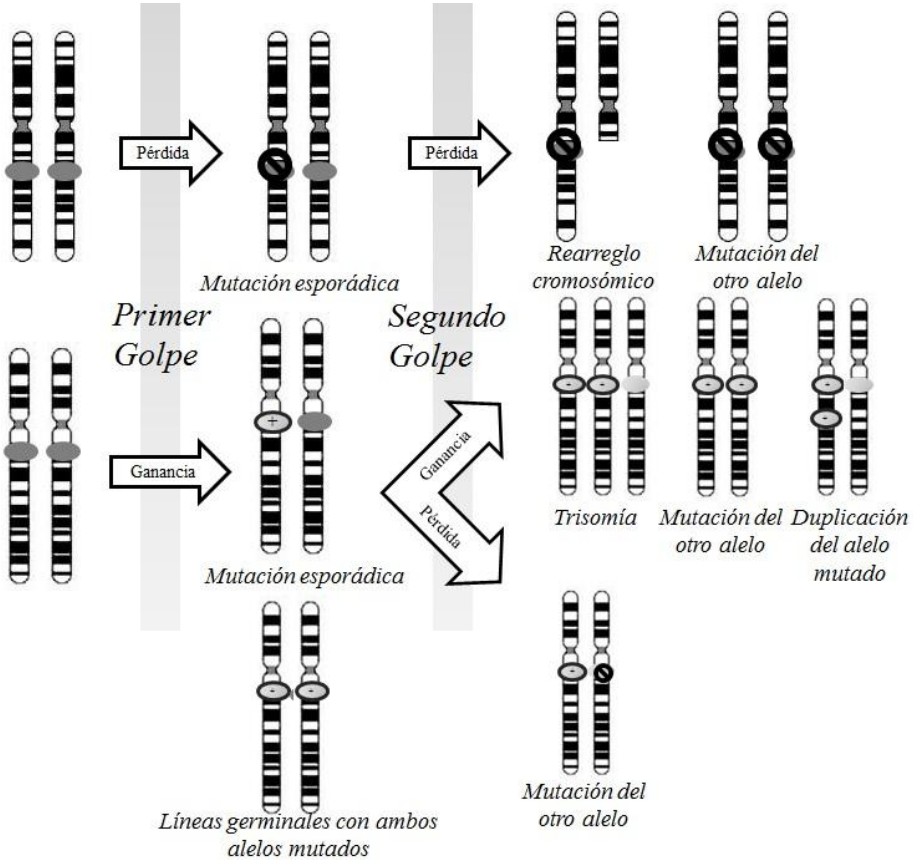



**Figura 3. Se muestra el cromosoma 10 enfatizando el gen *RET*, separándolo en sus intrones (líneas negras) y exones (recuadros grises) y como contribuyen estos a la estructura primaria de ret. Se señalan los dominios *S* (secuencia de señal), *Cd* (secuencia homologa a cadherinas), *Cy* (dominio rico en cisteínas), *Tm* (transmembrana), *TK1* y *2* (tirosina quinasa). Nótese que el sitio de la mutación se correlaciona muy bien con el fenotipo de la enfermedad, donde las mutaciones relacionadas con NEM2A se ubican preponderantemente hacia el dominio TM, las de NEM2B se ubican entre las regiones TK1, TK2 e interquinasa, las relacionadas con el CMTF se ubican hacia la segunda mitad de la proteína y las relacionadas con la Enfermedad de Hirschsprung (EH) se ubican a lo largo de toda la proteína**

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

El gen *MEN1* está constituido por 10 exones que codifican alrededor de 610 aminoácidos de una proteína nuclear denominada menina. Se han encontrado más de 400 mutaciones diferentes en familias con NEM tipo 1 y casos esporádicos. Las mutaciones se distribuyen sobre toda la región codificadora sin que exista una región crítica, y están relacionadas con la perdida de función proteica ya sea pérdida total ó por la generación isoformas truncadas, por lo que se propone que *MEN1* es un gen supresor de tumor. Alrededor del 10-20% de los pacientes con NEM tipo1 no tienen mutaciones en la región codificadora de *MEN1*, y pueden tener mutaciones en el promotor o de regiones no traducidas (15). Las funciones de la menina están relacionadas con la regulación de la cromatina y en consecuencia regulación de la transcripción. La menina es capaz de unirse al co-represor mSin3A y promover el reclutamiento de desacetilasas de histonas y un complejo de actividad metiltransferasa, influenciado la expresión de genes incluyendo a la telomerasa transcriptasa inversa, en estos modelos la perdida de la menina se ha relacionado con la inmortalización de linajes celulares(16-18). Evidencia experimental señala que la actividad de la menina no está limitada a la regulación del empaquetamiento del DNA sino que incluye genes relacionados con procesos de reparación de ADN (15,19). Finalmente, también puede asociarse con la proteína supresora de tumor Nm23H1. Esta interacción le permite a la menina actuar como una GTPasa atípica en los centrosomas y mantener la integridad cromosómica, lo cual explica porque las células de pacientes con NEM tipo 1 tienen tantas aberraciones cromosómicas (20). El mecanismo que conduce a la selectividad tisular por las mutaciones de *MEN1* se desconoce. Aunque la menina ha sido identificada como una proteína supresora de tumor, también se ha asociado con la promoción de tumorogénesis en leucemia y cáncer de próstata. Su variable presentación clínica puede ser reflejo de factores epigenéticos adicionales

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

que modulan el impacto de la perdida de *MEN1* de forma diferencial en los tejidos donde la menina tiene un papel supresor (21).

### 3.2 El Proto-oncogen *RET*

La NEM tipo 2 es heredada como un rasgo autosómico dominante con penetrancia relacionada al envejecimiento. La descendencia de los individuos afectados tiene un riesgo del 35% de desarrollar una enfermedad clínicamente significativa. El 95% de los casos poseen una mutación en el gen *RET (Rearranged during transfection)* (1,15). No hay predilección racial y predomina en el sexo masculino en una relación 2:1. En general, los tumores tienen una edad de aparición temprana y son más bilaterales o multifocales que sus contrapartes esporádicas (22). Los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del gen *RET* son los afectados (15). Es un protooncogen que codifica un miembro de la familia de receptores tirosinas quinasas denominado ret, localizado la región pericentromerica del cromosoma 10q11.2 (23). El receptor ret posee dos dominios citoplasmático con actividad tirosina quinasa (últimos 10 exones) y un gran dominio extracelular (primeros 10 exones) con afinidad a cuatro ligandos, posee una región homologa a cadherina y una región rica en residuos de cisteína que regula su estado conformacional y le confiere la capacidad de dimerizar (homodimerización) (12,22). *RET* codifica cinco transcriptos que dan origen a 2 isoformas de proteínas con 1072 y 1114 residuos (22), además existen cerca 10 isoformas diferentes (12). Este gen posee un total de 20 exones y un '*splicing'* alternativo para la región codificadora del dominio extracelular y del exón 3(22,24). La expresión de *RET* se observa durante varios estados del desarrollo de líneas celulares derivadas de los arcos branquiales, incluyendo paratiroides; de la cresta neural, incluyendo cerebro, ganglios simpáticos y parasimpáticos, células C de la tiroides, medula adrenal, ganglios entéricos; y en células del sistema urogenital (25). Además, se expresa en altos niveles en tumores derivados de la cresta neural, incluyendo neuroblastomas, feocromocitomas y CMT (22,25). Las formas activas de ret pueden

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

conferir la capacidad de transformación oncogénica celular tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*. Algunos reordenamientos resultantes en la juxtaposición del dominio tirosina quinasa con otras secuencias de genes 5', han sido identificadas en el 10- 25% del carcinoma papilar de tiroides en humanos (22). La proteína codificada es central en la migración embriológica. Al interactuar con algunos de sus ligandos (el factor neurotrófico de células gliales [GDNF], neurturina, artemina, persefina) y su co-receptor de la familia GFRα1-4, se induce la homodimerización de ret con la posterior autofosforilación y activación de los dominios tirosina quinasas, promoviéndose la activación de múltiples quinasas citoplasmáticas incluyendo las quinasas activadas por mitógenos, promoviendo la proliferación y supervivencia celular (12). Las mutaciones de *RET* caracterizadas en líneas germinales (98% de los pacientes) se concentran en una pequeña fracción del ORF (*open reading frame*), por el contrario las mutaciones de *MEN1* están muy dispersas alrededor del ORF siendo la mutación más prevalente en el codón 83 representando a penas el 6%(15). Esto justifica porque la técnica de secuenciación para *RET* tiene una tasa de falsos negativos baja (5%) y de *MEN1* es alta (30%), lo cual tiene implicaciones para el asesoramiento genético. Adicionalmente, a diferencia del gen *MEN1* para la NEM tipo 1, en el caso de NEM tipo2 si existe una fuerte correlación entre la naturaleza y posición de la mutación de *RET* y el fenotipo de enfermedad que es observado (22). En la NEM tipo 2-A, el 95% de las mutaciones se encuentran en los exones 10, 11 y 14. Estos cambios afectan los codones 609, 611, 618 y 620 cuando el exón 10 es el afectado, y el codón 634 si el exón 11 es el afectado. En todos los casos, la mutación conduce a la sustitución de un residuo de cisteína por otro aminoácido. La mutación más frecuente en el NEM tipo 2-A consiste en la sustitución de cisteína por arginina en el codón 634 (52%) (22). La región afectada es el dominio extracelular que de forma análoga a las mutaciones de otros receptores tirosina quinasas incrementa la dimerización de ret (26). Por otra

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

parte, la mayoría de los casos de CMTF involucran mutaciones de *RET* en los mismos aminoácidos afectados en NEM tipo 2-A. Algunas mutaciones son más específicas de CMTF, cuales incluyen los aminoácidos 533 del dominio extracelular y 791-891 del dominio citoplasmático, teniendo un comportamiento recesivo si los codones 804 y 883 son los afectados (15). En la NEM tipo 2B, las mutaciones de *RET* en el exón 16 (codón 918) son encontradas en el 95% de los casos (22,23,27). La mutación resulta en el reemplazo de metionina por treonina. El exón 15 y los codones 883 y 922 también han sido implicados (12). La región afectada es el dominio tirosina quinasa y la mutación afecta la especificidad y fosforilación de sustratos (↑ actividad catalítica y autofosforilación). Se han encontrado algunas mutaciones *de novo* en pacientes con NEM tipo 2-B y su descendencia pero no en sus progenitores, en estos casos el alelo afectado siempre ha sido el de origen paterno (28). En diversos estudios se han identificado la presencia de mutaciones en CMT esporádicos pero no en el ADN constitucional del mismo paciente. La mutación del codón 918 ha sido observada en el 23- 67% de los casos. Las mutaciones del codón 768 son observadas en el CMT de tipo familiar (glutamato por aspartato), así como en casos esporádicos (22). El mecanismo de génesis tumoral *in vivo* consiste en un desequilibrio alélico, específicamente entre el alelo mutante y otros tipos de este alelo siguiendo el modelo de Knudson. Aunque todas las mutaciones de *RET* en NEM tipo 2 pueden ser activantes, las diferencias del fenotipo de la enfermedad entre cada subtipo de enfermedad sugiere que las diferentes mutaciones de *RET* son tejido- especificas. Por ejemplo, algunas mutaciones inactivantes debido a delecciones del promotor de *RET* están asociadas a defectos neurológicos, tales como colon aganglionar (ej. Enfermedad de Hirschsprung) (9).

## 4. DIAGNÓSTICO DE LOS COMPONENTES DE LAS NEM

### 4.1 Tumores de Paratiroides

El hiperparatiroidismo primario es la manifestación clínica más común de NEM tipo

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

1, alcanzando un 100% de penetrancia a la edad de 50 años. La edad de presentación del tumor paratiroideo asociado a NEM-1 se encuentra entre los 20-25 años, alrededor de unas 3 décadas más temprano que su contraparte esporádica. Estos tumores se caracterizan principalmente por hiperplasia multiglandular, de tamaño asimétrico y de origen policlonal(1). La hipercalcemia ([Ca+2]sérica>10.5mg/dL) como resultado de la sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH; >60pg/mL) conduce a la expresión clínica de estos tumores(29). Además incrementa la secreción de gastrina por gastrinomas, por lo que la paratiroidectomía disminuye los niveles de calcio y así reduce la liberación de gastrina en NEM tipo 1 en ocasiones haciendo subclínico el tumor pancreático. Por otra parte, el hiperparatiroidismo primario puede ocurrir en el 20-30% de los pacientes con NEM tipo 2A (1). La localización de los adenomas puede ser obtenida con alta sensibilidad mediante gammagrafía planar con Tc99m- sestamibi (MIBI) (30). La paratiroidectomía temprana minimiza el tiempo de exposición al hiperparatiroidismo, aunque no está claro el momento de intervención. A pesar de la cirugía, un 50% de los pacientes presentan recurrencia del hiperparatiroidismo, requiriendo reintervenciones. Como alternativa, es posible realizar paratiroidectomía total, sin embargo se ha descrito un alto riesgo de hipoparatiroidismo (>60% de los casos) (31-34). En vista de que en la NEM tipo 1 los tumores malignos de las paratiroides son muy poco frecuentes, es posible tratarlos utilizando medicamentos calcimiméticos que actúan como moduladores alostéricos de los sensores de calcio en las paratiroides, disminuyendo la secreción de PTH. Adicionalmente, se ha descrito un efecto inhibitorio sobre la hiperplasia paratiroidea(35,36). El calcinacet actúa de esta forma y está aprobado para su uso en hiperparatiroidismo secundario y en carcinoma de paratiroides(37-40). En el caso de la NEM tipo 2A se ha descrito la paratiroidectomía mínimamente invasiva, con bajo riesgo de

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

recurrencias e hipoparatiroidismo persistente (34,41).

### 4.2 Tumores Pancreáticos

Los tumores endocrinos pancreáticos (TEP) en NEM tipo 1 se originan de células de los islotes pancreáticos tabla 2, puede ser funcionantes con producción de hormonas tales como gastrina, insulina, polipéptido intestinal vasoactivo, glucagón, neurotensina y somatostatina, o no funcionantes, caracterizados por la liberación de polipéptido pancreático y muestran por lo general un curso maligno. Esto tumores, particularmente el gastrinoma se pueden originar también del duodeno. La penetrancia alcanza un 80-90% en pacientes mayores de 60 años. Un tumor de islotes pancreáticos puede causar síntomas del exceso de hormonas después de los 40 años, además las pruebas bioquímicas e imagenológicas pueden evidenciar la presencia del tumor en pacientes asintomáticos durante la tercera década (1).

**Tabla 2. Características de los Tumores Endocrinos Pancreáticos en pacientes con NEM tipo 1**

| **Tumor Pancreático** | **Presentación Clínica** | **Penetrancia[††] /Sitio** | **Potencial de Malignidad** | **Pruebas Diagnosticas Adicionales[*]** |
|---|---|---|---|---|
| **No funcionante** | Asintomático por lo general | ~60-100%[**] Páncreas | ↑ (64-92%) en tumores de >1.5cm (hígado) | 1. Niveles de Cromogranina A<br>2. Niveles de Polipéptido pancreático |
| **Gastrinoma** | Síndrome de Zollinger- Ellison | 50% Duodeno (80%) y páncreas (20%) | 60%, en tumores >2cm de localización pancreatica (linfonódulos e hígado) | - Niveles de gastrina >100ng/mL<br>- Prueba regional con inyección de secretagogo arterial |
| **Insulinoma** | Hipoglicemia | 21% Páncreas/ ectópico (3%) | ↓(~10%) >2cm, tasa mitótica de ki-67>2% | -Niveles de Insulina en ayuno >20U/mL.<br>- Niveles de péptido-C >0.66mM |

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | - Prueba de estimulación con $Ca^{+2}$ intraarterial |
| **Glucagonoma** | Síndrome de Glucagonoma † | 3% Páncreas | ↑(70%) | - Niveles de glucagón |
| **VIPoma** | Síndrome de Verner-Morrison ‡ | 1% Duodeno y páncreas | 40% | - Niveles de VIP >75pg/mL |
| **Somatostatinoma** | Colelitiasis, esteatorrea, aclorhidria, hiperglicemia | <1% Páncreas, duodeno/ yeyuno | ↑(70%) | - Niveles de Somatostatina<br>- OctreoScan |

*** Los estudios de imágenes convencionales y la ultrasonografía endoscópica son pruebas de rutina en caso de sospecha de un Tumor pancreático; **Pacientes asintomáticos, demostrado mediante ultrasonografía endoscópica; †Diabetes, eritema migratorio necrolítico, pérdida de peso; ‡Diarrea, hipopotasemia, aclorhidria. ††*Penetrancia*: La frecuencia en que un individuo quien es portador de una mutación presenta las manifestaciones asociadas dicha mutación. Si la penetrancia de un alelo enfermo es 100%, indica que todos los individuos portadores de este alelo expresaran el fenotipo asociado.**

Las lesiones son típicamente multicéntricas, variando entre microadenomas a macroadenomas. Los estudios imagenológicos (ultrasonido, TAC, RM) son de poca utilidad cuando la lesión es <1cm(42). La gammagrafía OctreoScan es útil, pero su sensibilidad depende del número y subtipo de receptores de somatostatina. Algunos péptidos análogos de somatostatina marcados con Galio (DOTA-TOC, DOTA-TATE, y DOTA-NOC) pueden incrementar su sensibilidad (43). La ultrasonografía endoscópica ha emergido como un procedimiento para lesiones de 5mm, aunque es dependiente de operador (44). La mayoría de los tumores entero-pancráticos que se producen en el contexto de la NEM tipo 1 son susceptibles a tratamiento farmacológico, mientras que el papel de la cirugía es controversial, debido a que usualmente son múltiples tumores y/o metastásicos (45-47). La mayoría de estos tumores incrementan los niveles séricos de cromogranina A, de polipéptido pancreático o, en menor frecuencia, insulina/proinsulina, glucagón o calcitonina (48). Las resecciones

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

agresivas sólo están indicadas en tumores grandes, avanzados, con metástasis locales (49). En casos en los que existen múltiples tumores (o metástasis), análogos de somatostatina (octreotide) reducen el crecimiento tumoral, especialmente si la hipergastrinemia no se resuelve con la cirugía (48,49). El segundo tumor funcional enteropancreático más frecuente asociado a la NEM tipo 1 es el insulinoma. Cirugía es su terapia de elección en presencia de episodios de hipoglicemia sintomática. La probabilidad de cura quirúrgica es alta, aunque pudiera presentarse hipoglicemia recurrente (49). Otros tumores funcionantes asociados a la NEM tipo 1 como los VIPomas, glucagonomas y somatostatinomas son raros, usualmente grandes y con alto riesgo de malignidad, por lo cual deben ser tratados con cirugía radical de ser posible (50).

### 4.3 Tumores de la Hipófisis Anterior

La incidencia de adenomas hipofisarios puede variar entre un 15 a 60%, siendo la primera manifestación clínica de NEM tipo 1 en el 25% de los casos esporádicos pero menos del 10% de los casos familiares. Por lo general, los síntomas dependen de los niveles de la hormona producida y/ó efectos compresivos del tumor (1). Los tumores son microadenomas (<1cm) en dos tercios de los casos. Los tumores pueden ser evidenciados mediante TAC y RMN (30). Alrededor del 60% de los tumores hipofisarios asociados a NEM tipo 1 son productores de prolactina (prolactinomas; típicamente concentración sérica >100ng/mL), el 25% son productores de hormona del crecimiento, 3% secretores de adrenocorticotropina (ACTH) y el resto son no funcionantes (51). El tratamiento de tumores hipofisarios no difiere de los casos esporádicos e incluye remoción quirúrgica vía transesfenoidal, así como tratamiento farmacológico e incluso radioterapia (52,53). Aun en pacientes tratados quirúrgicamente, los tumores pueden recurrir, por lo que es necesario continuar con las pruebas de monitoreo, como prolactina, IGF-1 y resonancia magnética de silla turca, cada 1-3 años (35).

### 4.4 Tumor Carcinoide

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

Los tumores carcinoides en NEM tipo 1 pueden originarse del timo, bronquios, y estomago. Aunque pueden sintetizar péptidos y otros factores como aminas pequeñas (ACTH, calcitonina, GHRH, serotonina o histamina), por lo general no son funcionantes. El carcinoide tímico se presenta predominantemente en hombres y su curso parece ser más agresivo, constituyendo junto con los tumores malignos de páncreas, la principal causa de muerte en NEM tipo 1(50). Por tanto, se recomienda la realización de timectomía transcervical durante la cirugía de paratiroides. Por el contrario, el carcinoide bronquial es más común en mujeres y posee mejor pronóstico. El carcinoide de células símil- enterocromafines gástrico tipo II puede ser reconocido de forma incidental durante un estudio endoscópico en la evaluación del síndrome de Zollinger- Ellison. Los tumores carcinoides son usualmente múltiples, menores de 1.5cm y asociados con proliferación extratumoral de células símil- enterocromafines (1).

### 4.5 Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)

El CMT es la primera manifestación neoplásica de NEM tipo 2 debido a su elevada penetrancia. Se origina en las células parafoliculares C de la glándula tiroides (9). Es un tumor neuroendocrino productor de calcitonina (valor normal < 10pg/mL) que corresponde al 5% de todos los cánceres de tiroides, del cual el 30% se puede presentar formando parte de un NEM tipo 2(54). La historia natural del CMT es muy variable puesto que su agresividad difiere dependiendo si se trata de un tumor esporádico (70-75%) ó familiar (55). La progresión de CMT en el escenario de la NEM 2-B es la de peor pronóstico con una tasa de sobrevida es de 50% a los 2 años del diagnóstico (11,54). En el síndrome NEM 2-B, el CMT se caracteriza por ser bilateral y multicéntrico, pudiéndose manifestar en la infancia (11). Previo a su aparición, el cuadro clínico es asintomático con hiperplasia de células C ó carcinoma microscópico (13,56). Habitualmente el CMT no se diagnostica en etapa preinvasiva, se asocia a metástasis linfática regional en un 45% al momento del diagnóstico y en un 50% al

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

momento de la primera cirugía (54, 56,57). Se puede diseminar por vía hematógena a órganos como pulmón, huesos e hígado, lo cual coincide con la expresión clínica de diarrea crónica. El estudio de CMT se debe iniciar en forma temprana, idealmente antes de los 5 años de vida (58), ya que puede presentarse a edades tan tempranas como los 12 meses de edad. La determinación de niveles de calcitonina basal y/o post estimulación con pentagastrina ó calcio permite su identificación en casi todos los casos (59,60). El CMT es capaz de concentrar radioisótopos que son específicos de tejido neuroendocrino, tales como I123-metaiodobenzilguanidina (MIBG), Tc99m-acido captosuccinico, y análogos de somatostatina como In111- octreoctide, lo que facilita su localización (30).La prevención del carcinoma medular de tiroides (CMT) es quirúrgica. Tiroidectomía total profiláctica debe ser realizada antes de que haya progresión a malignidad, lo cual depende del genotipo, pero en general, debe ser en los primeros 6 meses de vida en NEM tipo 2B y en los primeros 5-10 años de vida en NEM tipo 2ª (61-63).

### 4.6 Feocromocitoma

La primera descripción de un feocromocitoma fue hecha en 1886 y es atribuida a Felix Fränkel(64). Alrededor de un 5% se heredan como rasgo autosómico dominante, aislado ó dentro del síndrome NEM tipo 2. La enfermedad de von Hippel-Lindau es otro síndrome cancerígeno asociado a feocromocitomas (65). Cuando se asocia a una NEM, se manifiesta en la segunda o tercera década de vida, siendo multicéntrico y bilateral (50-80%) (66,67). La manifestación clínica más frecuente es la hipertensión arterial, que es casi siempre resistente al tratamiento convencional (68). Se ha reportado como causa de muerte súbita. La metástasis por feocromocitomas ocurre raramente en pacientes con NEM tipo 2 (0- 25%) (1). La excreción urinaria total de catecolaminas que excede los 100- 300µg/24 horas (adrenalina [S:29%; E:99.6%], noradrenalina [S:50%; E:99.6%], dopamina [S:86%; E:100%]) y niveles séricos

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

>2000pg/mL son patognomónicos. La mejor opción diagnostica es la medición de metanefrina y normetanefrina plasmática (S:96%; E:85%) y urinaria (≥1,3- 1,8 mg/24 horas [S:88%; E:99%]) ya que poseen elevada sensibilidad y especificidad, aunque no hay un consenso que limite a la realización de una prueba en particular(69-71). El patrón de metabolitos plasmáticos varía en cada forma hereditaria de feocromocitoma, siendo la elevación de metanefrina especifica de NEM tipo 2 y neurofibromatosis tipo 1, normetanefrina para enfermedad de von Hippel-Lindau, y metoxitiramina para otras formas hereditarias (72). Si estos exámenes son negativos, pueden ser realizados otros estudios complementarios que incluyen la determinación de cromogranina A y pruebas de estimulación con glucagón y supresoras con clonidina (71,73). Posterior al diagnóstico se debe localizar el tumor. Los estudios imagenológicos incluyen TAC (S:98%, E:70%), RMN (S:100%, E:67%), estudio con MIBG (S:78%, E:100%), OctreoScan, y PET(71,74). En general la mayoría de son intra- abdominales (95%), la localización extra- adrenal más común son las áreas para- aorticas superior e inferior (75%), vejiga (10%), tórax (10%), cabeza, cuello y pelvis (5%)(71,73). Todos los pacientes con o sin evidencias de exceso de producción de catecolaminas, deben recibir tratamiento médico con antagonistas alfa-adrenérgicos (doxazosin, prazosin o fenoxibenzamina) con o sin antagonistas beta-adrenérgicos y/o alfa-metiltirosina, por al menos 2 semanas previas a la cirugía (75). En caso de persistencia o recurrencia de enfermedad, una opción de tratamiento consiste en la utilización de [I]131 MIBG. De los pacientes con feocromocitomas malignos, existe alrededor de un 50% de supervivientes a los 5 años (75).

### 4.7 Neuroma Mucoso Múltiple

Los neuromas mucosos son el rasgo más característicos de NEM tipo 2-B, por lo que también se le conoce como síndrome de neuromas mucosos (76). Pueden ser el primer rasgo clínico y en casos severos son congénitos o se presentan durante el primer año de vida

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

(10,56). Casi todos los pacientes desarrollan neuromas mucosos múltiples, los cuales se ubican en la región centrofacial y el tracto digestivo como consecuencia de una ganglioneuromatosis generalizada (13,76,77). Los ganglioneuromas causan anomalías esqueléticas y dentales cuando se ubican en la cavidad oral (10,77). Los neuromas consisten en una proliferación encapsulada de nervio y células paraneurales con formación de fibras de colágeno. Son neuromas verdaderos, por lo cual deben diferenciarse de los neurofibromas, asociados a la neurofibromatosis (78). Los ganglioneuromas gastrointestinales son responsables de las manifestaciones gastrointestinales y están presentes en el 30% y aunque son más comunes en el intestino delgado y en el intestino grueso, también se presentan en otros sitios del tubo digestivo, en hígado, vesícula biliar y páncreas (13,77).

### 4.8 Hábito Marfanoide

El fenotipo Marfanoide puede ser observado en la mayoría de los pacientes con NEM tipo 2-B, el cual simula las características de un síndrome de Marfan. El fenotipo incluye un cuerpo alto y delgado, con extremidades superiores e inferiores largas y delgadas, en ocasiones laxitud e hiperelasticidad de las articulaciones junto a músculos proximales hipotónicos (atrofia neurogénica identificada en la electromiografía). Hay una desproporción entre los segmentos corporales superiores e inferiores. En la NEM tipo 2-B no se presentan anomalías aórticas, luxación del cristalino, homocistinuria o anomalías de mucopolisacáridos, que sí lo están en el síndrome de Marfan verdadero (1,9,13).

### 4.9 Manifestaciones Cutáneas de la NEM tipo 1 y 2-A

Las manifestaciones clínicas iniciales en NEM tipo 1 pueden incluir calcinosis cutis debido a hiperparatiroidismo primaria, eritemas generalizados durante paroxismos del síndrome Verner- Morrison, y eritema migratorio necrolítico como parte del síndrome de glucagonoma(80). Solo los angiofibromas faciales, colagenomas, y lipomas pueden ser considerados como manifestaciones directas.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

Los angiofibromas faciales son pápulas en forma de cúpula de coloración rosácea que aparecen tardíamente alrededor de la tercera y cuarta década de la vida (81). Los colagenomas son lesiones bien definidas, pápulas ó nódulos con una consistencia firme a la palpación. En pacientes (>70%) con NEM tipo 1 se pueden observar docenas de estas lesiones distribuidas principalmente en tronco y cuello (82). Los lipomas son relativamente raros en este síndrome y a menudo solitarios (83). La amiloidosis cutánea primaria ha emergido como una característica poco común en NEM tipo 2A y aun más rara en el CMTF. Los cambios cutáneos se deben a la deposición de amiloide derivado de citoqueratinas en la dermis papilar, se presentan principalmente en el dorso como lesiones maculares hiperpigmentadas, pruriginosas y distribuidas en forma de parche, y se relacionan en un 30% de los pacientes con NEM tipo 2A cuando la mutación de *RET* involucra al codón 634 y 804(84).

### 4.10 Manifestaciones Oculares de la NEM tipo 2-B

La manifestación ocular más común es la prominencia de nervios cornéales. Otras características son aumento de volumen y eversión palpebral, desplazamiento del conducto lagrimal y de pestañas, neuromas subconjuntivales, disminución del lagrimeo y dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular, xeroftalmia y xerostomía (76).

## 5. Programa de Supervivencia y Asesoramiento Genético

En el síndrome NEM tipo 1 algunos tumores no son susceptibles a cirugía preventiva, por lo que se recomienda insertar al paciente asintomático en programas de seguimiento para su detección temprana y así reducir la morbilidad y mortalidad asociada (8). De acuerdo al último consenso internacional publicado en el 2001(1), dicho programa debe incluir por lo menos los siguientes estudios bioquímicos y radiológicos:

1. Determinación de la concentración sérica de prolactina a partir de los 05 años; concentración de calcio en ayunas a partir de los 08 años; y concentración sérica en ayunas de gastrina a partir de los 20 años.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

2. Realización de RMN de cabeza desde los 05 años cada 3-5 años; TAC ó RMN de abdomen desde los 20 años y cada 3-5 años.

3. Considerar: determinación de concentración sérica de PTH en ayunas; TAC de tórax anual; gammagrafía para receptor de Somatostatina anual; y Octreotide scan anual. El análisis molecular es recomendado para pacientes que cumplan con el criterio clínico de NEM 1(85). La identificación del gen mutado permite no solo la confirmación diagnóstica, sino además la identificación de parientes portadores de dicha mutación (8). Cuando no se identifican mutaciones de *MEN1* en un pedigrí típico, se debe obtener una confirmación genética mediante análisis de linaje ó haplotipo al menos en dos generaciones de los miembros afectados (1). El análisis de haplotipo puede ser realizado usando marcadores específicos de locus que flanquean la región de *MEN1* (86). La pobre correlación genotipo- fenotipo y amplia variabilidad de ocurrencia del tumor hace difícil la formulación de conductas clínicas agresivas (inclusive en pacientes que portan una mutación similar). En el caso del síndrome NEM tipo 2, si hay buena correlación entre el genotipo y fenotipo de enfermedad (87). La tiroidectomía profiláctica guiada por genotipo es el pilar para la prevención del CMT, prolongando la supervivencia de estos pacientes. En este sentido en 1999(1), el riesgo de CMT en infantes fue estratificado en tres categorías de acuerdo a las mutaciones de RET: Nivel 1. Mutaciones en los codones 883, 918, y 922 requieren tiroidectomía total < 06 meses de edad. Nivel 2. Mutaciones en los codones 611, 618, 620 y 634, la tiroidectomía total debe ser realizada < 05 años de edad. Nivel 3. Mutaciones en los codones 609, 768, 790, 791, 804, y 891, la tiroidectomía puede ser realizada >05 años de edad. El programa de supervivencia de la NEM tipo 2 debe incluir la exclusión de feocromocitomas mediante mediciones anuales de catecolaminas, si los codones afectados son los siguientes: 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, V804L, 883, 918 o 922(87).

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

## CONCLUSION

Las neoplasias endocrinas múltiples son enfermedades cancerígenas con un patrón de herencia mendeliano dominante y se encuentran asociadas con una gran variedad de tumores endocrinos y no- endocrinos. A pesar que son condiciones raras, su diagnostico temprano e identificación de casos a riesgo son la única posibilidad de efectuar medidas terapéuticas efectivas que sean capaces de mejorar la morbimortalidad de estos pacientes. La secuenciación de los genes *MEN1* y *RET* ha permitido la caracterización de los mecanismos involucrados en la oncogénesis de estos síndromes, sin embargo solo en el caso de las NEM tipo 2 se ha traducido en programas de supervivencia efectivos con buena relación costo- beneficio. Los problemas de secuenciación de *MEN1* y la amplia variabilidad de expresión fenotípica de sus mutaciones no permiten predecir con exactitud la aparición de los tumores de páncreas y carcinoides, cuales son los responsables de la mortalidad asociada. La identificación de los componentes de las NEM se ha ido depurando con las nuevas técnicas de radiodiagnóstico y bioquímicas, considerando que en nuestro país los estudios genómicos no están ampliamente implementados, el diagnóstico clínico es el método del cual disponemos. Esta limitante debe ser superada en un futuro, dado que las novedosas técnicas genómicas conducirán el tratamiento no solo de desordenes monogénicos como las NEM sino también de enfermedades poligénicas complejas.

## REFERENCIAS

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(12):5658-71.
2. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med. 1954;16(3):363-71.
3. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland 1961;31:163-6.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

4. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, et al. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplásica type 3. Medicine (Baltimore) 1975;54(2):89-112.
5. Stratakis CA. Genetics of Carney complex and related familial lentiginoses, and other multiple tumor syndromes. Front Biosci. 2000;5:D353-66.
6. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine (Baltimore). 1985;64:270-83.
7. Marinoni I, Pellegata NS. p27kip1: a new multiple endocrine neoplásica gene? Neuroendocrinology. 2011:93(1):19-28.
8. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. Orphanet J Rare Dis. 2006;2:1:38.
9. Eng C. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: The RET Proto-Oncogene in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Hirschsprung's Disease**.** N Engl J Med. 1996;335(13):943-51.
10. Pujol RM, Matias-Guiu X, Miralles J, et al. Multiple idiopathic mucosal neuromas: a minor form of multiple endocrine neoplasia type 2B or a new entity? J Am Acad Dermatol. 1997;37(2 Pt 2):349-52.
11. Frank K, Raue F, Gottswinter J, et al. Importance of early diagnosis and follow-up in multiple endocrine neoplasia (MEN II B). Eur J Pediatr. 1984;143(2):112-16.
12. Toledo SPA, Cortina MA, Toledo RA, Lourenço, DM. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics. 2006:61(1);59-70.
13. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, et al. Multiple endocrine neoplasia type

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

2B: More than an endocrine disorder. Surgery. 1995;118:936-42.

14. Agarwal SK, Lee BA, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. Ann NY Acad Sci. 2004;1014:189-98.
15. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer. 2005;5(5):367-75.
16. Kim H, Lee JE, Cho EJ, et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. Cancer Res. 2003;63(19):6135-9.
17. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. Mol Cell. 2004;13(4):587-97.
18. Lin SY, Elledge SJ. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. Cell. 2003;113(7):881-9.
19. Francis J, Lin W, Rozenblatt-Rosen O, et al. The menin tumor suppressor protein is phosphorylated in response to DNA damage. PLoS One. 2011;6(1):e16119.
20. Tomassetti P, Cometa G, Del Vecchio E, et al. Chromosomal instability in multiple endocrine neoplasia type 1. Cytogenetic evaluation with DEB test. Cancer Genet Cytogenet. 1995;79:123-26.
21. Gracanin A, Dreijerink KM, van der Luijt RB, et al. Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1-associated tumorigenesis. Cancer Res. 2009;69(16):6371-4.
22. Mulligan LM, Ponder BA. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80(7): 1989-1995.
23. Frilling A, Weber F, Tecklenborg C, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

oncogene. Langenbecks Arch Surg. 2003;388(1):17-26.

24. Lorenzo M, Eng C, Mulligan L, et al. Multiple mRNA isoforms of the human RET prom-oncogene generated by alternative splicing. Oncogene. 1995;10:1377-83.
25. Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, et al. Expression of the ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. J Path. 1994;172:255-60.
26. Eng C, Smith D, Mulligan L, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. Science. 1995;267:381-83.
27. Landsvater RM, Jansen RP, Hofstra RM, et al. Mutation analysis of the RET proto-oncogene in Dutch families with MEN 2A, MEN 2B and FMTC: two novel mutations and one de novo mutation for MEN 2A. Hum Genet. 1996;97(1):11-4.
28. Carlson K, Bracamontes J, Jackson C, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. Am J Hum Genet. 1994;55:1076-82.
29. Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(6):975-83.
30. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA, et al. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. Radiographics. 2006;26(2):433-51.
31. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. World J Surg. 2011;35(9):1993-2005.
32. Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, et al. Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients: Preferred Surgical Procedure and

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

Relation With Genotype--a Cohort Study With Long-Term Follow-Up. Ann Surg. 2012 Mar 30. [En Prensa]

33. Piecha G, Chudek J, Więcek A. Primary hyperparathyroidism in patients with mu ltiple endocrine neoplasia type 1. Int J Endocrinol. 2010;2010:928383.
34. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, et al. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. Endocr J. 2009;56(7):827-41.
35. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Eur J Intern Med. 2008;19(2):99-103.
36. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. J Clin Invest. 1997;100:2977-83.
37. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, et al. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. Int J Endocrinol. 2010;2010:906163.
38. Marcocci C, Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2012;35(1):90-5.
39. Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(6):351-7.
40. Veldhuis JD, Norton JA, Wells SA, et al. Surgical Versus Medical Management of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Type I. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):357-64.
41. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Endocr Pract. 2011;17(1):7-15.
42. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

clinicopathologic correlation. Radiographics. 2010;30:1445-64.

43. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:2004-10.
44. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. Cancer Imaging. 2004;4:84-91.
45. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (=2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. World J Surg. 2006;30:654–62.
46. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg. 2006;30:643-53.
47. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. Br J Surg. 2007;94(11):1331-41.
48. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(1):87-109.
49. Norton JA, Fang TD, Jensen RT. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4(2):148-53.
50. Akerström G, Hessman O, Hellman P, Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(5):819-30.
51. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. Clin Endocrinol. 1997;47:507-12.
52. O'Brien T, O'Riordan DS, Gharib H, et al. Results of treatment of pituitary

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

disease in multiple endocrine neoplasia, type I. Neurosurgery. 1996;39:273-9.

53. Bevan JS, Webster J, Burke CW, et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocr Rev. 1992;13:220-40.
54. Hoff AO, Hoff PM. Medullary thyroid carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(3):475-88.
55. Frank-Raue K, Rondot S, Schulze E, et al. Change in the spectrum of RET mutations diagnosed between 1994 and 2006. Clin Lab. 2007;53(5-6):273-82.
56. Byard RW, Thorner PS, Chan HS, et al. Pathological features of multiple endocrine neoplasia type IIb in childhood. Pediatr Pathol. 1990;10(4):581-92.
57. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. J Pediatr Surg. 1996;31(1):177-181.
58. Hassett S, Costigan C, McDermott M, et al. Prophylactic thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for surgery? Eur J Pediatr Surg. 2000;10(5):334-6.
59. Moley JF, DeBenedetti MK, Dilley WG, et al. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. J Intern Med. 1998;243:521-6.
60. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, et al. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Am J Med. 1997;103:60-9.
61. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2004;11:1–18.
62. Skinner MA, MA, Dilley WiG, et al. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a. N Engl J Med. 2005;353:1105-13.
63. Machens A, Ukkat J , Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. J Intern Med. 2005;257:50-9.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

64. Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2007;357(13):1311-5.
65. Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Clinical Review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau Disease. 2003;88(3):969-74.
66. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. Horm Res. 2007;68(Suppl 5):101-4.
67. Frank-Raue K, Kratt T, Hoppner W, et al. Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2: relevance of specific mutations in the RET protooncogene. Eur J Endocrinol. 1996;135:222-5.
68. Heshmati HM, Hofbauer LC. Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. Eur J Endocrinol. 1997;137:572-8.
69. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. Ann Intern Med. 1995;123(2):101-9.
70. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. Clinical Review 164. The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. J Clin Endocrinol Metab. 2003 88(10):4533-9.
71. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects Endocr Rev. 2003;24(4):539-53.
72. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem. 2011;57(3):411-20.
73. Bravo EL. Pheochromocytoma: Current Perspectives in the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(5):746-50.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

74. Ilias I, Pacak K. Clinical Problem Solving: Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):479-91.
75. Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome. Endocr Regul. 2009;43(2):89-93.
76. Dennehy PJ, Feldman GL, Kambouris M, et al. Relationship of familial prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neuromas to multiple endocrine neoplasia type 2B. Am J Ophthalmol. 1995;120:456-61.
77. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. Gut. 1999;45:143-6.
78. Geist JR, Gander DL, Stefanac SJ. Oral manifestations of neurofibromatosis types I and II. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;73(3):376-82.
79. Grobmyer SR, Guillem JG, O'Riordain DS, et al. Colonic manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2B. Report of four cases. Dis Colon Rectum. 1999;42:1216-9.
80. Winship IM, Dudding TE. Lessons from the skin—cutaneous features of familial cancer. Lancet Oncol. 2008;9:462-72.
81. Asgharian B, Turner ML, Gibril F, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5328-36.
82. Xia Y, Darling TN. Rapidly growing collagenomas in multiple endocrine neoplasia type I. J Am Acad Dermatol. 2007;56:877-80.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*

83. Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. Endocr Pract. 2011;17(Suppl 3):47-57.
84. Ceccherini I, Romei C, Barone V, et al. Identification of the Cys634—>Tyr mutation of the RET proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2A and localized cutaneous lichen amyloidosis. J Endocrinol Invest.1994;17:201-4.
85. Newey PJ, Thakker RV. Rol of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. Endocr Pract. 2011;17(Suppl3):8-17.
86. Giraud S, Choplin H, Teh BT, et al. A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3487-92.
87. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J Rare Dis. 2006;2:1:45.

*Recibido: 24/07/2016*
*Acepatado: 25/09/2016*