

REVISTA ODONTOLÓGICA MEXICANA ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNAM

VOL. 25 NÚM. 3. JULIO - SEPTIEMBRE

EDITORIAL

Displasias epiteliales, un reto diagnóstico para el patólogo bucal

TRABAJOS ORIGINALES

Eficacia del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica. Ensayo clínico controlado aleatorizado

Expresión de p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos

CASOS CLÍNICOS

Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura

Vasculitis leucocitoclástica originada por reactivación de virus varicela zóster. Reporte de caso

Beneficios y complicaciones de la cirugía implantológica guiada en paciente desdentado total, reporte de caso

Macroglosia asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Reporte de caso clínico

Implantes cigomáticos. Alternativa de tratamiento en maxilar atrófico. Reporte de caso clínico

Tumor de la infancia infrecuente y localmente agresivo: reporte de caso de fibroma ameloblástico

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Enfermedad periodontal asociada al tratamiento oncológico no quirúrgico: una revisión de la bibliografía



2021, 3



REVISTA ODONTOLÓGICA MEXICANA
ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD
DE ODONTOLOGÍA UNAM



2021



Universidad Nacional Autónoma de México



Enrique Luis Graue Wiechers
Rector

Leonardo Lomelí Vanegas
Secretario General

Luis Agustín Álvarez Icaza Longoria
Secretario Administrativo

Patricia Dolores Dávila Aranda
Secretaria de Desarrollo Institucional

Facultad de Odontología 1904-2021

Elba Rosa Leyva Huerta
Directora

Antonio Gómez Arenas
Secretario General

María Gloria Hirose López
Secretaria Académica

Luis Pablo Cruz Hervet
**Jefe de la División de
Estudios de Postgrado de Investigación**

Aída Borges Yáñez
Subjefe de Investigación

Revista Odontológica Mexicana
Órgano Oficial de la Facultad de Odontología,
Universidad Nacional Autónoma de México

La Revista Odontológica Mexicana está indizada en: SciELO.
LATINDEX Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.
Google Académico. PERIODICA del CICH (UNAM).

En INTERNET, indizada y compilada en versión completa en www.revistas.unam.mx/index.php/rom
Medigraphic, Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam

REVISTA ODONTOLÓGICA MEXICANA ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNAM



Editor en Jefe

Luis Alberto Gaitán Cepeda

Coeditora

Daniela Carmona Ruiz

Equipo Editorial

Diana Ivette Rivera Reza

Consejo Editorial

Higinio Arzate (<i>México</i>)	Juan Pedro Laclette San Román (<i>México</i>)
Javier de la Fuente Hernández (<i>México</i>)	Jaime Martuscelli Quintana (<i>México</i>)
Enrique Luis Graue Wiechers (<i>México</i>)	José Ignacio Santos Preciado (<i>México</i>)

Comité Editorial

Laura Acosta Torres	María Esther Irigoyen Camacho
Fátima del Carmen Aguilar Díaz	Luis Felipe Jiménez García
María Isabel Aguilar Laurents	Eduardo Llamosas Hernández
Octavio Álvarez Fregoso	Ma. Guadalupe Marín González
Marco Antonio Álvarez Pérez	Juan Ángel Martínez Loza
Cecilia Carlota Barrera Ortega	Arcelia Meléndez Ocampo
Joaquín Canseco Jiménez	Javier Nieto Gutiérrez
Vicente Cuairán Ruidiaz	Mónica Ortiz Villagómez
César Augusto Esquivel Chirino	Javier Portilla Robertson
Filiberto Enríquez Habib	Rebeca Romo Pinales
Teresa I. Fortoul Van der Goes	Rafael Ruiz Rodríguez
Raúl Luis García Aranda	Sergio Sánchez García
Guadalupe García de la Torre	Teresa Leonor Sánchez Pérez
María del Carmen García Peña	Rossana Senties Castellá
Gloria Gutiérrez Venegas	Doroteo Vargas López
Carlos Hernández Hernández	Ricardo Vera Graziano
	María del Carmen Villanueva Vilchis

Traducción

Lic. Rocío Ojeda Luna

Revista Odontológica Mexicana Órgano Oficial de la Facultad de Odontología UNAM. Año 25, Núm. 3 Julio-Septiembre 2021. Es una publicación trimestral editada y distribuida por la Facultad de Odontología de la UNAM, con dirección en Ciudad Universitaria, Avenida Universidad 3000, Circuito interior s/n, Col. Copilco El Bajo, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510 Ciudad de México, México. Tel. 5623-2207, <http://www.odonto.unam.mx/es/revista-odontologica-mexicana>, revodontologicamexicana@gmail.com. Editor en Jefe: Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda. Editor responsable: Esp. Daniela Carmona Ruiz. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2004-092209312400-102, ISSN impreso 1870-199X, ISSN electrónico en trámite, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Educación Pública. Certificado de licitud de título y contenido en trámite. Diseñada, producida e impresa por Graphimedic, SA de CV. Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México. Tels. 55 8589-8527 al 32, emyc@medigraphic.com. Este número se terminó de imprimir el 27 de Junio de 2022 con un tiraje de 50 ejemplares. El contenido de los artículos, así como las fotografías, son responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja el punto de vista de los árbitros, del Editor o de la UNAM. Se autoriza la reproducción total o parcial de los textos aquí publicados, siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.



CONTENIDO

Editorial

202 Displasias epiteliales, un reto diagnóstico para el patólogo bucal

Jessica Tamara Páramo-Sánchez, Diana Ivette Rivera-Reza

Trabajos originales

204 Eficacia del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica. Ensayo clínico controlado aleatorizado

Emiliano Jurado Castañeda, Carla Monserrat Ramírez Martínez, Liborio Carrillo Miranda, Arceo Sandra Díaz-Barriga, Israel Adair Cabrera Contreras, Javier Portilla Robertson

215 Expresión de p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos

Cynthia Marina Urias Barreras, Jessica Guadalupe Ramírez Camou, Efrén Rafael Ríos Burgueño

Casos clínicos

224 Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura

Óscar Rohel Hernández-Ortega, Germán Malanche-Abdalá, Fabiola Salgado-Chavarría

233 Vasculitis leucocitoclástica originada por reactivación de virus varicela zóster. Reporte de caso

Grice Rodríguez, Conan Laya, María Gabriela Acosta de Camargo, María I Acosta Torrealba

239 Beneficios y complicaciones de la cirugía implantológica guiada en paciente desdentado total, reporte de caso

David Torres-Ibieta, Gustavo Mazzei, Roberto Hernández

247 Macroglosia asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Reporte de caso clínico

Jesús A Godínez Valdespino, Bianca Yaneli Nava Vera, Nuria Rebeca Joya Rodríguez

257 Implantes cigomáticos. Alternativa de tratamiento en maxilar atrófico. Reporte de caso clínico

Dayanira Lorelay Hernández Nava, Juan Carlos López Noriega, Mario Humberto Rodríguez Tizcareño, Enrique Kenji Kawakami Solís

264 Tumor de la infancia infrecuente y localmente agresivo: reporte de caso de fibroma ameloblástico

Francisco Javier Félix Rojas, Luis Alonso Salazar Navarro, Julio Benítez Pascual, Efrén Rafael Ríos Burgueño, Ricardo Ochoa Viedas, Cynthia Marina Urias Barreras

Revisión de la literatura

272 Enfermedad periodontal asociada al tratamiento oncológico no quirúrgico: una revisión de la bibliografía

Danna Isabella Ysla Huallpa, Ana Ximena Moses Augusto, Arnaldo Alfredo Munive Méndez



CONTENTS

Editorial

202 Epithelial dysplasias, a diagnostic challenge for the oral pathologist

Jessica Tamara Páramo-Sánchez, Diana Ivette Rivera-Reza

Original research

204 Efficacy of mexican propolis from *Apis mellifera* in the treatment of prosthetic stomatitis. Randomized controlled clinical trial

Emiliano Jurado Castañeda, Carla Monserrat Ramírez Martínez, Liborio Carrillo Miranda, Arceo Sandra Díaz-Barriga, Israel Adair Cabrera Contreras, Javier Portilla Robertson

215 P63/p40 expression in benign odontogenic cysts and tumors

Cynthia Marina Urias Barreras, Jessica Guadalupe Ramírez Camou, Efrén Rafael Ríos Burgueño

Clinical cases

224 Adjuvant therapy with topic 5-fluorouracil for odontogenic keratocyst, case report and literature review

Óscar Rohel Hernández-Ortega, Germán Malanche-Abdalá, Fabiola Salgado-Chavarría

233 Leukocytoclastic vasculitis due to reactivation of virus varicella zoster. Case report

Grice Rodríguez, Conan Laya, María Gabriela Acosta de Camargo, María I Acosta Torrealba

239 Benefits and complications of implant guided surgery in a total edentulous patient, case report.

David Torres-Ibieta, Gustavo Mazzei, Roberto Hernández

247 Macroglossia associated to Beckwith-Wiedemann syndrome. Clinical case report

Jesús A Godínez Valdespino, Bianca Yaneli Nava Vera, Nuria Rebeca Joya Rodríguez

257 Zygomatic implants. An alternative treatment in atrophic maxilla. Clinical case report

Dayanira Lorelay Hernández Nava, Juan Carlos López Noriega, Mario Humberto Rodríguez Tizcareño, Enrique Kenji Kawakami Solís

264 Uncommon and locally aggressive tumor of childhood. An ameloblastic fibroma case report

Francisco Javier Félix Rojas, Luis Alonso Salazar Navarro, Julio Benítez Pascual, Efrén Rafael Ríos Burgueño, Ricardo Ochoa Viedas, Cynthia Marina Urias Barreras

Literature review

272 Periodontal disease associated with non-surgical oncologic treatment: a review of the literature

Danna Isabella Ysla Huallpa, Ana Ximena Moses Augusto, Arnaldo Alfredo Munive Méndez



Displasias epiteliales, un reto diagnóstico para el patólogo bucal

Jessica Tamara Páramo-Sánchez,* Diana Ivette Rivera-Reza*[§]

* Especialista en Patología Bucal.

[§] Maestra en Ciencias.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México.

En patología bucal y maxilofacial la toma de biopsia y, por tanto, el estudio histopatológico es sin duda el estándar de oro para el diagnóstico de la amplia gama de enfermedades que afectan la región bucal y maxilofacial; un caso muy particular es el de las lesiones potencialmente malignas, las cuales histopatológicamente presentan diferentes grados de displasia. Para establecer el diagnóstico de las displasias epiteliales, debemos centrarnos en dos aspectos generales, las características arquitecturales y citológicas. Dentro de los cambios arquitecturales tenemos la estratificación irregular del epitelio, pérdida de la polaridad de las células basales, pérdida de la cohesión de las células, entre otras. En cuanto a los cambios citológicos, los más frecuentes son la variación anormal del tamaño y forma del núcleo y citoplasma, así como la presencia de mitosis atípicas. Estos cambios están presentes en mayor o menor medida en el epitelio, y para asignar grados a cada caso tenemos dos opciones, debido a que aún no existe un consenso; la primera, de forma binaria, es decir clasificar como leve o severa y la establecida por la OMS (Organización Mundial de la Salud), que a su vez es la más utilizada en el gremio y consiste en un enfoque más objetivo con tres categorías, leve, moderado y severo;¹⁻³ esto considerando el espesor epitelial y el nivel afectado.

Cuando nos referimos a un reto diagnóstico para el patólogo bucal, no necesariamente hablamos de la dificultad que tiene establecer el diagnóstico histo-

patológico en sí, más bien se hace referencia a la dificultad para establecer grados para las displasias epiteliales, si bien no tenemos problema en diferenciar una displasia leve de una severa, el verdadero reto es establecer una línea entre las etapas intermedias o *borderline*, ¿en qué momento una displasia leve puede ya estar en un grado moderado? o ¿cuándo una displasia moderada ya es una severa? y finalmente, ¿cuándo una displasia severa ya es un carcinoma *in situ*? El establecimiento de uno u otro depende no sólo de los cambios observados, influye sobre todo la experiencia del patólogo, así como la percepción, es decir, al tener que dividir de forma imaginaria el espesor epitelial en tercios, situación que puede variar notablemente de especialista a especialista; otros factores a tomar en cuenta son las características clínicas observadas o referidas, ¿es una lesión homogénea o mixta?, las dimensiones de la lesión o si se presenta adyacente a una úlcera. Por tal motivo es de vital importancia tener toda la información clínica, ya que no siempre nos enfrentamos a características definitorias de uno de los grados antes mencionados, y el establecimiento del mismo tiene una gran importancia dado que, derivado de ello, se sugerirá el tratamiento y pronóstico de cada caso.

Editorial

Epithelial dysplasias, a diagnostic challenge for the oral pathologist

Jessica Tamara Páramo-Sánchez,*
Diana Ivette Rivera-Reza*[§]

* Especialista en Patología Bucal.

[§] Maestra en Ciencias.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México.

Citar como: Páramo-Sánchez JT, Rivera-Reza DI. Displasias epiteliales, un reto diagnóstico para el patólogo bucal. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 202-203.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

In oral and maxillofacial pathology, biopsy and therefore histopathological study is undoubtedly the gold standard for the diagnosis of the wide range of diseases affecting the oral and maxillofacial region; a very particular case is that of potentially malignant lesions, which histopathologically present different degrees of dysplasia. To establish the diagnosis of epithelial dysplasias, we must focus on two general aspects, the architectural and cytological characteristics. Among the architectural changes, we have irregular stratification of the epithelium, loss of polarity of the basal cells, and loss of cell cohesion, among others. As for cytologic changes, the most frequent are the abnormal variation of the size and shape of the nucleus and cytoplasm, as well as the presence of atypical mitoses. These changes are present to a greater or lesser extent in the epithelium, and there are two options for grading each case since there is still no consensus; the first is binary, i.e. to classify as mild or severe, and the one established by the WHO (World Health Organization), which in turn is the most used in the guild and consists of a more objective approach with three categories, mild, moderate and severe;¹⁻³ this considering the epithelial thickness and the affected level.

When we refer to a diagnostic challenge for the oral pathologist, we are not necessarily talking about the difficulty of establishing the histopathological diagnosis itself, rather we refer to the difficulty in establishing the grading for epithelial dysplasias, although we have no problem in differentiating a mild dysplasia from a severe one, the real challenge is to establish a line between the intermediate or borderline stages, at what point a mild dysplasia can already be in a

moderate grade? Or when is a moderate dysplasia already a severe dysplasia, and finally, when is a severe dysplasia already a carcinoma *in situ*? The establishment of one or the other depends not only on the observed changes but above all on the pathologist's experience and perception, i.e. having to divide the epithelial thickness into thirds, a situation that can vary considerably from specialist to specialist; other factors to take into account are the clinical characteristics observed or referred, is it a homogeneous or mixed lesion, the dimensions of the lesion or if it is adjacent to an ulcer. For this reason, it is of vital importance to have all the clinical information since we are not always faced with defining characteristics of one of the aforementioned degrees, and the establishment of the same is of great importance since derived from it, the treatment and prognosis of each case will be suggested.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Reibel J, Gale N, Hile J, Hunt JL, Lingen M, Muller S et al. *Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia*. In: El-Naggar AK, Chan JK, Cgrandis JR, Takata T, Slootweg PJ (Eds.). WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. pp. 112-115.
2. Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial. Concepto y significación. *Av Odontoestomatol*. 2008; 24 (1): 81-88.
3. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125 (6): 591-602.

Correspondencia/Correspondence:
Diana Ivette Rivera-Reza
E-mail: dianrvr@gmail.com



Eficacia del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica. Ensayo clínico controlado aleatorizado

Emiliano Jurado Castañeda,* Carla Monserrat Ramírez Martínez,* Liborio Carrillo Miranda,§ Arceo Sandra Díaz-Barriga,¶ Israel Adair Cabrera Contreras,|| Javier Portilla Robertson**

* Adscrito al Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología.

§ Jefe del Módulo de Apicultura y adscrito al Centro de Enseñanza Agropecuaria Campo Cuatro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

¶ Investigadora del Departamento de Ciencias Biológicas Campo Uno de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

|| Adscrito al Centro de Enseñanza Agropecuaria Campo Cuatro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

** Coordinador del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología.

Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia terapéutica del gel de propóleos mexicanos a 1.5% comparado con el miconazol gel a 2% (Daktarin®) en el tratamiento de la estomatitis protésica (EP). **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego en una muestra de 58 pacientes con EP según la escala de Newton. La muestra fue dividida por muestreo aleatorio simple en dos grupos: «miconazol» (N = 30) y «propóleos» (N = 28). Se determinó la incidencia acumulada (IA) y el riesgo relativo (RR) de la resolución de EP. **Resultados:** Los resultados no mostraron significancia estadística ($p < 0.05$) ya que el gel de propóleos mexicanos tuvo una eficacia similar (IA = 80%) al miconazol (IA = 89.2%) en la resolución clínica de EP. En todos los casos hubo ausencia total de colonias de *Candida sp* al finalizar la intervención. **Conclusiones:** El gel de propóleos mexicanos demostró poseer potencial para el tratamiento de la EP; sin embargo, se requieren nuevos estudios para evaluar el rol que juegan otras variables como el flujo salival, así como el estado y tipo de prótesis.

Palabras clave: Propóleos mexicanos, estomatitis protésica, *Candida sp*, miconazol, ensayo clínico.

Recibido: Septiembre 2019. Aceptado: Octubre 2021.

Citar como: Jurado CE, Ramírez MCM, Carrillo ML, Díaz-Barriga AS, Cabrera CIA, Portilla RJ. Eficacia del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica. Ensayo clínico controlado aleatorizado. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 204-214.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam

INTRODUCCIÓN

La estomatitis protésica (EP) es una forma crónica de infección por *Candida albicans* (*C. albicans*) que afecta la mucosa alveolar y palatina en portadores de prótesis dentales removibles (PDR) con una prevalencia de 70%.^{1,2} La higiene nula o deficiente, así como el contacto por largos periodos con la mucosa son las principales causas asociadas a EP^{1,3} donde *C. albicans* encuentra las condiciones para provocar infección localizada.⁴⁻⁸ El tratamiento se basa en la estandarización de medidas higiénicas posterior al diagnóstico,⁹ además de antimicóticos como nistatina en suspensión o miconazol en gel (Daktarin® gel).^{2,10} Este último es utilizado desde hace 40 años con resultados favorables.¹¹ Sin embargo, se han descrito fracasos en la terapia antifúngica,^{2,12} por lo que es necesario investigar sobre nuevas alternativas.

El propóleo es una fitomedicina con propiedades terapéuticas,⁷ incluso es sujeto de investigación en el campo odontológico como un agente útil en materiales dentales por su potencial analgésico y biocida.^{7,8} Es una resina natural con una variedad de propiedades biológicas desarrollada por abejas de la especie *Apis mellifera* para protección de la colmena¹² y posee actividad antifúngica, motivo por el cual se ha utilizado en investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* en el manejo terapéutico de infecciones micóticas.¹²⁻¹⁵ México posee zonas donde el propóleo tiene las propiedades biológicas necesarias para su apli-

cación como un agente natural alternativo en el tratamiento de EP.^{12,16} En nuestro conocimiento, no hay investigaciones sobre su eficacia terapéutica de uso clínico en nuestro país, por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar la eficacia terapéutica de un preparado en gel de propóleos mexicanos a 1.5% en el tratamiento de la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado paralelo doble ciego en hombres y mujeres de 40 a 60 años portadores de PDR con diagnóstico clínico de EP evaluados en la Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación Facultad de Odontología Universidad Nacional Autónoma de México (DEPeI FO UNAM) en un periodo comprendido de agosto del año 2016 a febrero del año 2017. Los voluntarios debieron ser portadores de PDR parcial o total de acrílico, metal acrílico, o de nylon (flexibles) sin importar el tiempo de vida útil y que enfáticamente siguieran los hábitos y medidas higiénicas recomendadas. Previamente, la presente

investigación fue avalada y aprobada por el comité de bioética de la FO UNAM. Fue indispensable la entrega de una hoja de información acerca de las ventajas y desventajas de ambas terapias, así como la firma de un consentimiento informado para la participación voluntaria de los potenciales candidatos. Por otro lado, fueron excluidos los candidatos que presentaron enfermedad sistémica descompensada, tratamiento antimicótico en el último mes, también aquéllos con periodontitis crónica, inmunodeprimidos, así como a aquellas personas con antecedentes de alergias frecuentes o sensibles al propóleo.

Se evaluó clínicamente la cavidad bucal para identificar eritema asociado a EP mediante la escala Newton¹⁷ (grado III = hiperplasia papilar, grado II = eritema generalizado, grado I = eritema leve/focal y 0 = ausencia). Paralelamente, a cada voluntario seleccionado se le tomó una muestra mediante un hisopo estéril; este fue deslizado sobre la mucosa afectada y subsecuentemente fue sumergido en un tubo de ensayo con infusión cerebro-corazón y colocado durante 36 horas en estufa de cultivo microbiológico a 37 °C. Después con un asa se tomó de la zona turbia

Tabla 1: Resumen basal (t0) de las principales variables estudiadas en la muestra de forma global y entre los grupos posterior a la aleatorización.
Baseline summary (t0) of the main variables studied in the sample globally and between groups after randomization.

Variables (t0)	Propóleos, N = 28 n (%)	Miconazol, N = 30 n (%)	Total, N = 58 n (%)
EP Newton			
Grado I	13 (46.4)	13 (43.3)	26 (44.8)
Grado II	15 (53.1)	17 (56.7)	32 (55.2)
<i>Candida sp</i> (SDC)			
1-9 colonias	8 (28.6)	9 (30.0)	17 (29.3)
10 a 100 colonias	13 (46.4)	13 (43.3)	26 (44.8)
Más de 100 colonias	5 (17.9)	4 (13.3)	9 (15.5)
Incontable	2 (7.1)	4 (13.3)	6 (10.3)
Flujo salival			
FSN	21 (75.0)	23 (76.7)	44 (75.9)
FSBo	7 (25.0)	7 (23.3)	14 (24.1)
Estabilización prótesis			
Sin maniobra	16 (57.1)	18 (60.0)	34 (58.6)
Pulido	6 (21.4)	6 (20.0)	12 (20.7)
Rebase/pulido	4 (14.3)	2 (6.7)	6 (10.3)
Inmediata	2 (7.1)	4 (13.3)	6 (10.3)
Material protésico			
Base acrílica rígida	14 (50.0)	13 (43.3)	27 (46.5)
Base metálica	4 (14.3)	5 (16.7)	9 (15.5)
Base metal/acrílica	6 (21.4)	7 (23.3)	13 (22.4)
Flexible	4 (14.3)	5 (16.7)	9 (15.5)

t0 = basal, EP = estomatitis protésica, SDC = Sistema de Densidad de Colonias, FSN = flujo salival normal, FSBo = flujo salival bajo.
Fuente directa.

y se sembró en una caja de petri con Agar sabouraud® mediante la técnica de estricción simple para nuevamente ser colocada en estufa de cultivo a 37 °C durante 36 horas. Pasado este tiempo se cuantificaron las colonias de *Candida sp* mediante un cuantificador de colonias. Para ello, nos basamos en el *Sistema de Densidad de Colonias* (SDC: 0 = ausencia, 1 = de uno a nueve colonias, 2 = 10 a 100 colonias, 3 = más de 100 colonias y 4 = incontables) utilizado por Amanlou y colaboradores en el año 2006.¹⁸

Con respecto a las prótesis, se evaluaron aquellas que podían ser estabilizadas en cuanto a su calidad en la superficie, retención y funcionalidad, así como aquellas que debían sustituirse por completo debido al mal estado. La *Tabla 1* resume las maniobras realizadas a las PDR con la finalidad de que todos los voluntarios presentaran las mismas condiciones previo a las intervenciones. Después se determinó el flujo salival basal (FSB) y estimulado (FSE) obtenido a partir de la saliva total por la técnica de escupir.¹⁹ Esto permitió identificar a los participantes con flujo salival normal (FSN), bajo (FSBo) y alto (FSA). Un dato de interés para la presente investigación ya que se presume que un flujo bajo puede ser un factor que desfavorezca la resolución de la EP.

Protocolo de intervención y enmascaramiento

Los voluntarios fueron sometidos a los tratamientos experimental «propóleos» y control «miconazol» durante 21 días. Los fármacos fueron vertidos en cilindros metálicos dosificadores idénticos con capacidad de 200 mL. Para fines de enmascaramiento, cada uno de los cilindros fue colocado en una caja con presentación única, para que los voluntarios y el investigador desconocieran el fármaco al que estaban sometidos. Fue fundamental la entrega de una hoja con instrucciones higiénicas estandarizadas (incluyendo la colocación en solución de bicarbonato durante las noches) y un itinerario posológico para garantizar la aplicación en tiempo y forma. Por otro lado, cada caja fue etiquetada con un color previamente establecido para los dos grupos. Una persona ajena a las intervenciones preestableció el color azul para el grupo «miconazol» y el blanco para el grupo «propóleos».

Finalmente, los voluntarios que cumplieron los criterios de selección fueron ubicados en uno de los grupos siguiendo un orden determinado mediante aleatorización simple con una moneda. Se indicó una posología estándar paralela que consistió en tres aplicaciones al día por diez minutos durante 21 días. Los voluntarios debían distribuir los geles sobre la base

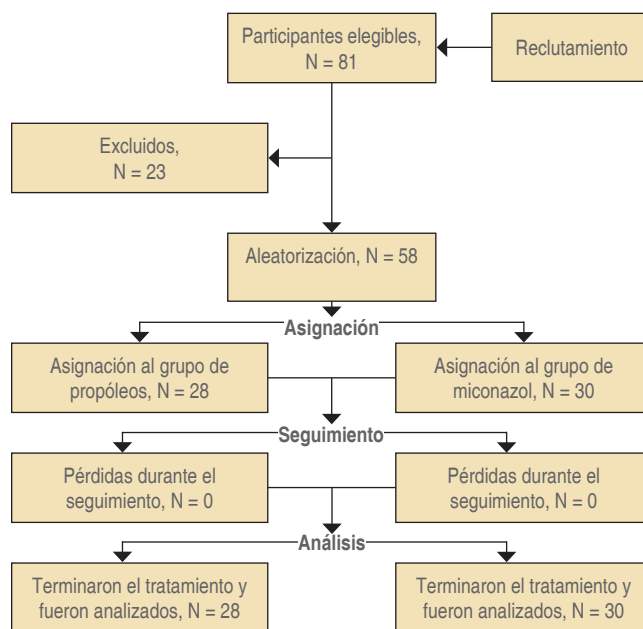


Figura 1: Diagrama CONSORT que muestra el flujo de los 58 participantes hasta que concluyeron el tratamiento.

CONSORT diagram showing the flow of the 58 participants until they concluded treatment.

protésica y posteriormente colocarla en boca. Las mediciones se llevaron a cabo al inicio (t_0), a los siete (t_1), a los 14 (t_2) y a los 21 días (t_3). Al finalizar la administración terapéutica se evidenció el color correspondiente a cada grupo para el análisis estadístico. El gel de propóleos a 1.5% se elaboró *exprofeso* y fue proporcionado por el Departamento de Apicultura de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM.

Análisis estadístico

Se realizó un cálculo tamaño de muestra para diferencia de proporciones asumiendo una diferencia del 15%. Para determinar la eficacia del propóleos se estableció una hipótesis de superioridad con un valor de significancia de 0.05 mediante la incidencia acumulada (IA), riesgo relativo (RR) y χ^2 con intervalos de confianza. Lo anteriormente tomando como base el análisis por intención de tratar.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre agosto del año 2016 a enero de 2017 fueron 81 los potenciales candidatos de los cuales se excluyeron 23 debido a que

presentaban algún criterio de exclusión o conocían los beneficios del propóleo. Finalmente, la (n) para el presente estudio fue de 58 participantes (Figura 1).

La Tabla 1 muestra los datos basales de los 58 participantes que constituyeron la muestra total previo, y posterior a ser ubicados en los respectivos grupos. Los casos de EP grado II predominaron con 53.4%, sólo se presentó un caso de grado III (1.7%) incorporándose a este grupo para facilitar el análisis estadístico; por otro lado, se presenta el SDC basal de *Candida sp* en la muestra total y entre los grupos. Con respecto a los resultados basales del FS, 75.8% de los voluntarios fueron identificados con FSN, mientras que 24.1% presentaron FSBo. Los resultados basales relacionados a la estabilización de las prótesis evidenciaron que 58.3% de la muestra total no requirieron maniobra alguna debido al buen estado, mientras que el porcentaje restante requirió ser pulido (20.6%). En ese sentido, 46.6% fueron prótesis de base acrílica rígida. El análisis en t1 reveló una incidencia acumulada (IA) de resolución clínica de EP de 25.05 y 23.3% respectivamente en los grupos del «miconazol» y «propóleos».

La Tabla 2 resume los resultados a los siete días de exposición sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05). En t2 se observó una IA de resolución clínica de 82.1% en el grupo «miconazol» mientras que en el grupo «propóleos» fue de 76.6% teniendo un porcentaje de resolución de 79.3% en la muestra total. En t3 el porcentaje de resolución en el grupo «miconazol» fue de 89.2% mientras que en el grupo «propóleos» fue de 80%. Los resultados muestran que ambos fármacos tienen una eficacia similar sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05/IC 0.71-1.1) que indiquen que el propóleo es inferior al miconazol en la resolución de EP. Por otro lado, los resultados del SDC de *Candida sp* en t3 fueron contundentes con una ausencia total en ambos grupos de intervención.

La Tabla 3 resume los resultados del análisis del FS, la estabilización de prótesis, el tipo de material, sexo y su relación con el resultado final. Es de destacar que 92.8% de los 14 casos con FSBo resolvieron satisfactoriamente en t2 mantenido en t3 el mismo porcentaje sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. Con respecto al material protésico, la-

Tabla 2: Análisis bivariado de estomatitis protésica Newton y del Sistema de Densidad de Colonias de *Candida sp* con los fármacos empleados en los diferentes tiempos establecidos.

Bivariate analysis of Newton denture stomatitis and Candida sp. Colony Density System with the drugs used at the different established times.

EP Newton	Propóleos, N = 28 n (%)	Miconazol, N = 30 n (%)	IA%	Análisis bivariado	IC 95%
(t1)					
Ausencia	7 (25)	7 (23.3)	Miconazol (25.0)	$\chi^2 = 0.02$	(0.43-2.6)
Presencia	21 (75)	23 (76.7)	Propóleos (23.3)	$p = 0.88$ RR = 1.07	
(t2)					
Ausencia	23 (82.1)	23 (76.7)	Miconazol (82.0)	$\chi^2 = 0.26$	(0.82-1.3)
Presencia	5 (17.9)	7 (23.3)	Propóleos (76.0)	$p = 0.60$ RR = 1.07	
(t3)					
Ausencia	25 (89.3)	24 (80)	Miconazol (89.0*)	$\chi^2 = 0.95$	(0.71-1.1)
Presencia	3 (10.7)	6 (20)	Propóleos (80.0)	$p = 0.32$ RR = 1.11	
SDC (t2)					(0.81-1.1)
Ausencia	25 (89.3)	28 (93.3)	Miconazol (89.0)	$\chi^2 = 0.30$	
Presencia	3 (10.7)	2 (6.7)	Propóleos (93.0)	$p = 0.58$ RR = 0.95	
SDC (t3)					
Resolución	28 (100.0)	30 (100.0)	100[‡]	RR = 1	

EP = estomatitis protésica, t1 = a los siete días, t2 = a los catorce días, t3 = a los veintidós días, SDC (t2) = Sistema de Densidad de Colonias a los catorce días, SDC (t3) = Sistema de Densidad de Colonias a los veintidós días, IA = incidencia acumulada, RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza, p = significancia estadística al 95%. * La IA en t3 mostró una resolución del 89% para el grupo del miconazol y un 80% para el grupo del propóleos. ‡ La decisión de medir el SDC únicamente en t0 y t3 se debió a que no se esperó una tasa de respuesta a ambos fármacos en t1 y t2.

Fuente directa.

Tabla 3: Resultados de la incidencia acumulada y del análisis bivariado global en *t2* y *t3* del flujo salival bajo y normal, estabilización protésica, tipo de material y sexo.
Results of cumulative incidence and global bivariate analysis at t2 and t3 of low and normal salivary flow, prosthetic stabilization, type of material and sex.

	Incidencia Acumulada			Incidencia Acumulada		
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
	Flujo salival bajo (t2)	Flujo salival normal	Análisis bivariado	Flujo salival bajo (t3)	Flujo salival normal	Análisis bivariado
Resolución	13 (92.8)	33 (75)	$\chi^2 = 2.06$ $p = 0.15$ RR = 1.23 IC 95% (0.99-1.6)	13 (92.8)	36 (84.3)	$\chi^2 = 0.987$ $p = 0.32$ RR = 1.10 IC95% (0.62-1.2)
Presencia	1 (7.1)	11 (25)		1 (7.1)	8 (18.1)	
	Estabilización	Sin estabilización	Análisis bivariado	Estabilización	Sin estabilización	Análisis Bivariado
Resolución	30 (88.24)	16 (66.6)	$\chi^2 = 3.98$ p = 0.04* RR = 1.32 IC 95% (0.97-1.8)	31 (91.1)	18 (75)	$\chi^2 = 2.81$ $p = 0.09$ RR = 1.2 IC95% (0.94-1.5)
Presencia	4 (11.7)	8 (33.3)		3 (8.82)	6 (25)	
	Material flexible	Otros materiales	Análisis bivariado	Material flexible	Otros materiales	Análisis bivariado
Resolución	0	46 (93.8)	$\chi^2 = 40.80$ p = 0.000[†] RR = 0 IC 95% = 0	2 (22.2)	47 (95.9)	$\chi^2 = 31.50$ $p = 0.000^*$ RR = 0.23 IC95% (0.06-0.78)
Presencia	9 (100)	3 (6.1)		7 (77.8)[§]	2 (4.0)	
	Base metálica	Otros materiales	Análisis bivariado	Base metálica	Otros materiales	Análisis bivariado
Resolución	8 (88.8%)	6 (12.2%)	$\chi^2 = 24.39$ p = 0.000[†] RR = 7.3 IC 95% (1.2-50)*	9 (100)	40 (81.6)	$\chi^2 = 1.95$ $p = 0.16$ RR = 1.2 IC95% (1.0-1.3)
Presencia	1 (11.1%)	46 (87.7%)		0	9 (18.9)	
	Sexo femenino	Sexo masculino	Análisis bivariado	Sexo femenino	Sexo masculino	Análisis bivariado
Resolución	37 (80.4)	9 (75)	$\chi^2 = 0.17$ $p = 0.67$ RR = 1.07 IC 95% (0.75-1.5)	40 (86.9)	9 (75)	$\chi^2 = 1.04$ $p = 0.308$ RR = 1.15 IC95% (0.82-1.6)
Presencia	9 (19.5)	3 (25)		6 (13.4)	3 (25)	

t2 = a los catorce días, t3 = a los veintidós días, RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza, p = significancia estadística al 95%. * Material con énfasis en las flexibles, † Las prótesis metálicas en donde hubo resultados significativos, que sugieren que el material podría jugar un rol en el desenlace de la EP dado que el 77.8% de los portadores de PDR con material flexible, aún persistió el eritema. § Finalmente el sexo que predominó fue el femenino sin jugar un rol específico en el desenlace.
Fuente directa.

mó la atención que la prevalencia de eritema en *t3* se mantuvo en siete (77.8%) de nueve casos en aquellos participantes que portaban prótesis dentales flexibles. Los resultados de la estabilización protésica tanto en *t2* como en *t3* mostraron una resolución equivalente con respecto a las que no habían recibido estabilización ($p < 0.05$ /IC95% 0.97-1.7). En cuanto al sexo, fue predominante el femenino sin jugar un rol específico

en el desenlace. Finalmente, ningún participante reportó efectos secundarios e informaron una buena aceptabilidad en ambos tratamientos.

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, son pocos los estudios que abordan el mecanismo de acción del propóleo

contra *C. albicans*, los resultados de Quintero Mora y colaboradores en el año 2011¹⁶ mostraron que el propóleo mexicano de la región de Cuautitlán Izcalli, Estado de México inhiben los genes ADH1 y PIK1 implicados en la patogénesis de *C. albicans*, motivo por el cual se decidió utilizar el propóleo de esta región, procurando su obtención, procesamiento y control de calidad como lo exige la norma oficial del propóleo (NOM-003-SAG/GAN-2017). Por otro lado, también son escasos los estudios clínicos que demuestran su aplicación para el tratamiento de la EP.²⁰⁻²³ Este ensayo es el primero en su tipo en México y también es el de mayor tamaño muestral ($n = 58$) a diferencia de los estudios previos, cuyas muestras fueron de 45,²⁰ 12,²¹ 30²² y 40²³ participantes con resultados favorables en más de 80% como en nuestro estudio. Nuestra investigación coincidió con las de Santos²¹ y Pina²³ en intervenir a dos grupos de estudio con vehículos similares (gel). En cuanto a la distribución por sexo, fue predominante el sexo femenino con 79.3%, similar a otros estudios²⁰⁻²³ en los que el porcentaje fue de 60, 65, 84.4 y 85% respectivamente; sin embargo, no se identificaron diferencias, por lo que consideramos necesario realizar estudios con una proporción homogénea para poder identificar si existe o no alguna diferencia.

Se seleccionó con especial cuidado a los participantes desde la perspectiva protésica, algo sin precedente, derivado de ello, se identificó que 58.3% de las prótesis se encontraba en buen estado mientras que 41.2% necesitaba estabilización. La alta prevalencia de la EP (70%) en portadores de PDR está asociada a múltiples factores que juegan un rol en su patogenia como son la higiene deficiente y el contacto ininterrumpido con la mucosa;²⁴ sin embargo, se requieren nuevos estudios que describan el probable rol que pudieran desempeñar el estado o condiciones de dichos aparatos en la patogenia de la EP, es por este motivo que se tomó la decisión de estabilizar las prótesis debido a que es indispensable que se encuentren en buen estado para que la eficacia de la terapia antifúngica se realice con éxito en el tratamiento de la EP.^{1,2,24} El éxito del tratamiento de la EP también depende de las medidas higiénicas,^{1,24} por lo que estudios previos optan por estandarizar a los participantes antes de realizar las intervenciones, para la higiene bucal y de la prótesis. Consideramos que, si bien los hábitos higiénicos son indispensables para el éxito del tratamiento, no todas las personas afectadas presentan prótesis con las mismas características, de ahí la necesidad de evaluar el aparato protésico desde el punto de vista físico y funcional. Nuestros resultados indican que no existen diferencias estadísticamente

significativas en la resolución de EP con respecto a los que sí se les realizó la estabilización ($p < 0.05$ /IC95% 0.97-1.7). En cuanto al tiempo de uso de la prótesis, sólo en el estudio de Pina y colaboradores²³ se realizó un análisis del tiempo medio de uso en sus grupos de estudio siendo 11 ± 9 y 15 ± 15 años. En nuestra muestra no se consideró el tiempo de uso debido a la gran discrepancia que presentaron los participantes al momento de la selección.

La asociación de método mecánico, cepillado, método químico, soluciones astringentes y detergentes se describen como los elementos más eficaces en la limpieza y reducción de microorganismos.^{3,5,10,25} Se decidió indicar el uso de bicarbonato en dilución para colocar la prótesis durante las noches durante el tiempo que se indicó el tratamiento, lo cual no se reporta en los estudios previos. Se sabe que la saliva juega un rol fundamental en la homeostasis bucal, por lo que una disminución en el flujo de esta favorece las infecciones oportunistas,^{2,10} en ese sentido, en los estudios previos se descartaron personas con dicha condición (xerostomía).²⁰⁻²³ A pesar de ello, se consideraron participantes con disminución del flujo salival debido a que sólo 24.1% de la muestra presentó flujo bajo, además, no se pudo demostrar que esta condición pudiera interferir con la eficacia terapéutica en ambos tratamientos ($p < 0.05$) aunque sería pertinente revisarlo en estudios posteriores como uno de los objetivos principales de investigación. La formulación en gel del propóleo a 1.5% mostró una eficacia similar con respecto a la resolución clínica de EP (cerca de 90% de la muestra total en t_2), así como de la eliminación de colonias de *Candida sp* ($p < 0.05$). El garantizar que los participantes se apliquen los tratamientos de acuerdo con la posología establecida, siempre es un reto en los ensayos clínicos, por lo que se proporcionó a cada participante un itinerario para controlar las aplicaciones con ayuda de los familiares, así como un instructivo de aplicaciones, mismos que se encontraban en los paquetes con el fármaco correspondiente al grupo al que pertenecían. Santos y su equipo²¹ reportaron una resolución total de la EP tras 14 días de exposición al propóleo en gel a 20% al compararse con la nistatina 100,000 UI; sin embargo, no tomaron en cuenta variables como la condición protésica y el tipo de material, mismos que pudieran jugar un rol en la eficacia terapéutica. En este sentido, sólo se ha reportado el diseño de la prótesis (parcial o total) como una característica en su población de estudio, más no como un factor de sesgo o confusor. Nuestros resultados revelan que el tipo de material protésico pudiera estar relacionado con la eficacia terapéutica en ambos tratamientos como un con-

fusor ya que al analizar el resultado global controlando por el tipo de material como son las prótesis flexibles en el que prevaleció la EP en siete de nueve casos (77.8%) pese a los 21 días de exposición, podría suponerse que las prótesis flexibles perpetúan la EP, aún con la ausencia de colonias de *Candida sp* ($p < 0.05$).

La aceptabilidad del producto es importante para la adherencia del paciente al tratamiento, en nuestro estudio se reportó una buena aceptación por parte de los participantes al gel de propóleos, coincidiendo con los estudios previos.²⁰⁻²³

CONCLUSIONES

El gel de propóleos mexicanos a 1.5% demostró poseer una eficacia similar que el miconazol (Daktarin® gel a 2%) en el tratamiento de la estomatitis protésica; sin embargo, existen distintos factores que interactúan o juegan un rol en el manejo de esta condición, consideramos que se requiere promover nuevas investigaciones para obtener resultados más fiables que nos permitan garantizar la eventual implementación de esta terapia prometedora como una alternativa para el tratamiento de la EP.

AGRADECIMIENTOS

C.D. Esp. Gisela Dagmar Aguilar Kleimann por su valiosa participación en el proceso de aleatorización y asignación a los grupos de intervención.

Original research

Efficacy of mexican propolis from *Apis mellifera* in the treatment of prosthetic stomatitis. Randomized controlled clinical trial

Emiliano Jurado Castañeda,*
Carla Monserrat Ramírez Martínez,*
Liberio Carrillo Miranda,[§] Arceo Sandra Díaz-Barriga,[†]
Israel Adair Cabrera Contreras,^{||}
Javier Portilla Robertson**

* Adscrito al Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología.

§ Jefe del Módulo de Apicultura y adscrito al Centro de Enseñanza Agropecuaria Campo Cuatro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

† Investigadora del Departamento de Ciencias Biológicas Campo Uno de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

|| Adscrito al Centro de Enseñanza Agropecuaria Campo Cuatro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

** Coordinador del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología.

Universidad Nacional Autónoma de México.

ABSTRACT

Objective: To determine the therapeutic efficacy of 1.5% Mexican propolis gel compared to 2% miconazole gel (Daktarin®) in the treatment of denture stomatitis (DS). **Material and methods:** A double-blind randomized controlled clinical trial was carried out in a sample of 58 patients with DS according to the Newton scale. The specimens were divided by simple random sampling into two groups: «miconazole» (N = 30) and «propolis» (N = 28). The cumulative incidence (CI) and relative risk (RR) of the resolution of DS were determined. **Results:** The results showed no statistical significance ($p < 0.05$) since the Mexican propolis gel had an efficacy (CI = 80%) similar to miconazole (CI = 89.2%) in the clinical resolution of DS. In all cases, there was total absence of *Candida sp* at the end of the intervention. **Conclusions:** Mexican propolis gel proved to have potential for the treatment of DS. However, new studies are required to evaluate the role played by other variables such as salivary flow, as well as the state and type of prosthesis.

Keywords: Mexican propolis, denture stomatitis, *Candida sp*, miconazole, clinical trial.

INTRODUCTION

Denture stomatitis (DS) is a chronic infection caused by *Candida albicans* that affects the alveolar and palatal mucosa in people with removable dental prostheses (RDP) with a prevalence of 70%.^{1,2} Null or poor hygiene, as well as long term contact with the mucosa are the main causes associated with DS^{1,3} where *C. albicans* finds the conditions to cause localized infection.⁴⁻⁸ Treatment is based on the standardization of hygiene measures after diagnosis,⁹ in addition to antifungals such as nystatin suspension or miconazole gel (Daktarin gel®).^{2,10} The latter has been used for 40 years with favorable results.¹¹ However, failures in antifungal therapy have been described,^{2,12} so it is necessary to research new alternatives.

Propolis is a phytomedicine with therapeutic properties⁷ and due to its analgesic and biocidal potential, its usefulness in dental materials is a subject of research.^{7,8} It is a natural resin with a variety of biological properties developed by bees of the *Apis mellifera* species for the protection of the hive¹² and it also has antifungal activity, which is why it has been used in both *in vitro* and *in vivo* research in the therapeutic management of fungal infections.^{12,13-15} Mexico has areas where propolis has the necessary biological properties for its application as an alternative

natural agent in the treatment of DS.^{12,16} As far as we know, in this country there has been no research on its therapeutic efficacy for clinical use. The aim of this research was to determine the therapeutic efficacy of a 1.5% Mexican propolis gel in the treatment of DS.

MATERIAL AND METHODS

From August 2016 to February 2017A, a parallel double-blind randomized controlled clinical trial was conducted in men and women aged 40 to 60 years with RDP with a clinical diagnosis of DS evaluated at the Oral Medicine clinic of the División de Estudios de Posgrado e Investigación Facultad de Odontología Universidad Nacional Autónoma de México (DEPeI FO UNAM). Volunteers had to be carriers of partial or total RDP of acrylic, acrylic metal, or nylon (flexible) regardless of the useful lifetime and that they emphatically followed the recommended habits and hygienic measures. This research was endorsed and approved by the bioethics committee of the FO UNAM. It was essential to inform about the advantages and disadvantages of both therapies, as well as the signing of the informed consent for the voluntary participation of potential candidates. Candidates, who suffered from a decompensated systemic disease, with antifungal treatment during the last month, immunosuppressed, those with chronic periodontitis, as well as those with a history of frequent allergies or sensitive to propolis, were excluded.

The oral cavity was clinically evaluated to identify erythema associated to DS using the Newton scale¹⁷ (III = papillary hyperplasia, II = generalized erythema, I = mild/focal erythema, and 0 = absence). At the same time, a microbiological sample was taken from each selected volunteer using a sterile swab, which was slipped over the affected mucosa, then immersed in a test tube with brain-heart infusion and left, in a microbiological culture oven at 37 °C to stand for 36 hours. Subsequently, with a loop, it was taken from the cloudy area and sown in a Petri dish with sabouraud® Agar using the simple striation technique to be left in a culture oven at 37 °C again for 36 hours. After this time, the *Candida sp* colonies were counted, using a colony quantifier. For this, we used the Colony Density System (CDS: 0 = absence, 1 = from 1 to 9 colonies, 2 = 10 to 100 colonies, 3 = more than 100 colonies and 4 = uncountable) used by Amanlou et al. in 2006.¹⁸

Related to prostheses, those that could be stabilized in terms of their surface quality, retention and functionality were evaluated, as well as those that had to be completely replaced due to their poor condition. **Table 1** summarizes the maneuvers performed at the

RDP in order that all the volunteers presented the same conditions prior to the interventions. Subsequently, the basal salivary flow (BSF) and stimulated salivary flow (SSF) obtained from total saliva by the spitting technique were determined.¹⁹ This made it possible to identify those participants with normal salivary flow (NSF), low (LSF) and high (HSF), which is of interest for the present research since it is presumed that a low flow may be a factor that hinders the resolution of DS.

Intervention and masking protocol

The volunteers underwent the experimental (propolis) and control (miconazole) treatments for twenty-one days. The drugs were poured into identical dosing metal cylinders with a capacity of 200 mL. For masking purposes, each of the cylinders was placed in a box with a unique presentation, so that neither the researcher nor the volunteers knew the drug being administered. It was essential to provide standardized hygiene instructions (including placement in bicarbonate solution overnight) in writing, as well as a dosage schedule to ensure that it was applied in a timely and proper manner. Each box was labeled with a color previously established for the two groups. A person outside the interventions preset the color blue for miconazole group, and white for propolis group.

Finally, the volunteers who met the selection criteria were placed in one of the groups following an order determined by simple randomization with a coin. A parallel standard posology was indicated that consisted of applying the treatment three times a day for ten minutes, twenty-one days. The volunteers had to spread the gels on the prosthetic base and later place it in the mouth. Measurements were carried out at the beginning (t0), at seven (t1), at fourteen (t2) and at twenty-one days (t3). At the end of the therapeutic administration, the color corresponding to each group was evidenced for statistical analysis. The 1.5% propolis gel was made for the purpose of this research and was provided by the Beekeeping Department of the Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Statistical analysis

A sample size calculation was performed for the difference in proportions, assuming a difference of 15%. To determine the efficacy of propolis, a superiority hypothesis was established with a significance value of 0.05 using the cumulative incidence (CI), relative risk (RR) and chi-square with confidence intervals. The above based on intention-to-treat analysis.

RESULTS

In the period from August 2016 to January 2017, there were 81 potential candidates of which 23 were excluded because they presented some exclusion criteria or were aware of the benefits of propolis. Finally, the (n) for the present study was 58 participants (Figure 1).

Table 1 shows the baseline data of the 58 participants who constituted the total sample before and after being placed in the respective groups. Grade II DS cases predominated with 53.4%. Only one case of grade III (1.7%) was included in this group to facilitate statistical analysis. The baseline CDS of *Candida sp* in the total sample and between groups are summarized in the second row of Table 1. Regarding baseline SF results, 75.8% of volunteers were identified with NSF while 24.1% presented LSFo. The baseline results related to the stabilization of the prostheses showed that 58.3% of the total sample did not require any maneuver due to their good condition while the remaining percentage required polishing (20.6%). In this sense, 46.6% were rigid acrylic-based prostheses. The *t*1 analysis revealed a cumulative incidence (AI) of clinical resolution of PS of 25.05% and 23.3% respectively in the «miconazole» and «propolis» groups.

Table 2 summarizes the results at seven days of exposure without showing statistically significant differences ($p < 0.05$). At *t*2, an AI of 82.1% clinical resolution was observed in the «miconazole» group while in the «propolis» group it was 76.6%, with a resolution percentage of 79.3% in the total sample. At *t*3 the percentage of resolution in the «miconazole» group was 89.2% while in the «propolis» group it was 80%. The results show that both drugs have similar efficacy without showing statistically significant differences ($p < 0.05/CI 0.71-1.1$) indicating that propolis is inferior to miconazole in PS resolution. On the other hand, the results of the CDS of *Candida sp* at *t*3, were conclusive with a total absence in both intervention groups.

Table 3 summarizes the results of the FS analysis, prosthesis stabilization, type of material, sex, and its relationship with the final result. It is noteworthy that 92.8% of the 14 cases with LSFo resolved satisfactorily at *t*2 and the same percentage was maintained at *t*3, with no statistically significant differences. Concerning the prosthetic material, it was noteworthy that the prevalence of erythema at *t*3 was maintained in 7 (77.8%) of 9 cases in those participants who wore flexible dental prostheses. The results of prosthetic stabilization at both *t*2 and *t*3 showed equivalent resolution for those who had not received stabilization

($p < 0.05/95\% CI 0.97-1.7$). As for sex, female sex was predominant without playing a specific role in the outcome. Finally, no participant reported side effects and reported good acceptability in both treatments.

DISCUSSION

In our knowledge, few studies address the mechanism of action of propolis against *C. albicans*, the results of Quintero Mora and collaborators in 2011¹⁶ showed that Mexican propolis from the region of Cuautitlán Izcalli, State of Mexico inhibit the ADH1 and PIK1 genes involved in the pathogenesis of *C. albicans*, which is why it was decided to use propolis from this region, ensuring its procurement, processing, and quality control as required by the official propolis standard (NOM-003-SAG/GAN-2017). On the other hand, clinical studies demonstrating its application for the treatment of DS are also scarce.²⁰⁻²³ This trial is the first of its kind in Mexico and is also the one with the largest sample size (n 58) unlike previous studies whose samples were forty-five,²⁰ twelve,²¹ thirty,²² and forty²³ participants with favorable results in more than 80% as in our study. Our research coincided with those of Santos²¹ and Pina²³ in intervening two study groups with similar vehicles (gel). Regarding the distribution by sex, the female sex was predominant with 79.3%, similar to other studies²⁰⁻²³ in which the percentage was 60, 65, 84.4 and 85% respectively, however, no differences were identified. Therefore, we consider it necessary to carry out studies with a homogeneous proportion to identify whether or not there is any difference.

The participants were selected with special care from the prosthetic perspective, something unprecedented, and as a result, 58.3% of the prostheses were found to be in good condition while 41.2% needed stabilization. The high prevalence of DS (70%) in RDP carriers is associated with multiple factors that play a role in its pathogenesis, such as poor hygiene and uninterrupted contact with the mucosa,²⁴ however, new studies are required to describe the probable role that the state or conditions of these devices could play in the pathogenesis of DS, it is for this reason that the decision was made to stabilize the prosthesis because it is indispensable that the prosthesis is in good condition for the efficacy of antifungal therapy to be successfully carried out in the treatment of DS.^{1,2,24} The success of DS treatment also depends on hygienic measures,^{1,24} which is why previous studies choose to standardize participants before performing interventions, for oral and prosthesis hygiene. We consider that, although hygienic habits are indispensable for the success of the

treatment, not all affected persons present prostheses with the same characteristics, hence the need to evaluate the prosthetic appliance from the physical and functional point of view. Our results indicate that there are no statistically significant differences in the resolution of DS concerning those who underwent stabilization ($p < 0.05/95\%$ CI 0.97-1.7). Regarding the time of use of the prosthesis, only in the study by Pina et al.²³ did they perform an analysis of the meantime of use in their study groups, being 11 ± 9 and 15 ± 15 years. In our sample, the time of use was not considered due to the great discrepancy presented by the participants at the time of selection.

The association of mechanical method, brushing, chemical method, astringent solutions, and detergents are described as the most effective elements in cleaning and reduction of microorganisms.^{3,5,10,25} It was decided to indicate the use of bicarbonate in dilution to place the prosthesis at night during the time the treatment was indicated, which is not reported in previous studies. It is known that saliva plays a fundamental role in oral homeostasis, so a decrease in its flow favors opportunistic infections,^{2,10} in that sense, in previous studies people with this condition (xerostomia) were discarded.²⁰⁻²³ Despite this, participants with the decreased salivary flow were considered because only 24.1% of the sample presented low flow, in addition, it could not be demonstrated that this condition could interfere with the therapeutic efficacy in both treatments ($p < 0.05$) although it would be pertinent to review it in subsequent studies as one of the main research objectives. The 1.5% propolis gel formulation showed similar efficacy concerning the clinical resolution of DS (about 90% of the total sample at t_2), as well as the elimination of *Candida sp* colonies ($p < 0.05$). Ensuring that participants apply the treatments according to the established dosage is always a challenge in clinical trials, so each participant was provided with an itinerary to control the applications with the help of family members, as well as application instructions, which were found in the packets with the drug corresponding to the group to which they belonged. Santos et al.²¹ reported a total resolution of DS after 14 days of exposure to 20% propolis gel when compared to nystatin 100,000 IU, however, they did not take into account variables such as prosthetic condition and type of material, which could play a role in the therapeutic efficacy. In this sense, only the prosthesis design (partial or total) has been reported as a characteristic in their study population, but not as a biasing or confounding factor. Our results reveal that the type of prosthetic material could be related to the therapeutic efficacy in both treatments as a confounder

since when analyzing the overall result controlling for the type of material such as flexible prostheses in which DS prevailed in 7 of 9 cases (77.8%) despite 21 days of exposure, it could be assumed that flexible prostheses perpetuate PS, even with the absence of *Candida sp* colonies ($p < 0.05$).

Product acceptability is important for patient adherence to treatment, in our study we reported a good acceptance by the participants to propolis gel, coinciding with previous studies.²⁰⁻²³

CONCLUSIONS

The 1.5% Mexican propolis gel was shown to have similar efficacy to that of miconazole (Daktarin® 2% gel) in the treatment of denture stomatitis; however, there are different factors that interact or affect this condition. We consider it necessary to promote new research to obtain reliable results that guarantee the eventual implementation of this promising therapy as an alternative for the treatment of denture stomatitis.

ACKNOWLEDGEMENTS

CD. Esp. Gisela Dagmar Aguilar Kleimann for her valuable participation in the randomization process and assignment to intervention groups.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Gendreau L, Zvi GL. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011; 20 (4): 251-260.
2. Casaroto AR, Lara VS. Phytomedicines for *Candida*-associated denture stomatitis. *Fitoterapia*. 2010; 81 (5): 323-328.
3. Evren BA, Uludamar A, Iseri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Arch Gerontol Geriatrics*. 2011; 53 (3): 252-257.
4. Ponton J. Microbiological diagnosis of mycoses. *Rev Iberoam Micol*. 2002; 19 (1): 25-29.
5. Karakis D, Akay C, Oncul B, Rad AY, Dogan A. Effectiveness of disinfectants on the adherence of *Candida albicans* to denture base resins with different surface textures. *J Oral Sci*. 2016; 58 (3): 431-437.
6. Coronado CL, Jiménez SY. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*. 2013; 5 (5): e279-286.
7. Estrada-Barrazaa D, Dávalos-Martínez A, Flores-Padillab L, Mendoza-De Eliasa R, Sánchez-Vargas LO. Comparación entre métodos convencionales, ChromAgar *Candida*® y el método de la PCR para la identificación de especies de *Candida* en aislamientos clínicos. *Rev Iberoam Micol*. 2011; 28 (1): 36-42.
8. Sumitra Devi L, Maheshwari M. Speciation of *Candida* species isolated from clinical specimens by using chrom agar and conventional methods. *Int J Sci Res Publ*. 2014; 4 (3): 1-5.
9. Baran I, Nalcaci R. Self-reported denture hygiene habits and oral tissue conditions of complete denture wearers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49 (2): 237-241.

10. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Perez M-G, Bagan JV. Current treatment of oral candidiasis: a literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6 (5): e576-582.
11. de Castro PA, Bom VL, Brown NA, de Almeida RS, Ramalho LN, Savoldi M et al. Identification of the cell targets important for propolis-induced cell death in *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol*. 2013; 60: 74-86.
12. Quintero MML, Londono OA, Hernandez HF, Manzano GP, Lopez MR, Soto ZCI et al. Effect of Mexican propolis extracts from *Apis mellifera* on *Candida albicans* *in vitro* growth. *Rev Iberoam Micol*. 2008; 25 (1): 22-26.
13. Possamai MM, Honorio-Franca AC, Reinaque AP, Franca EL, Souto PC. Brazilian propolis: a natural product that improved the fungicidal activity by blood phagocytes. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 541018.
14. S VK. Propolis in dentistry and oral cancer management. *N Am J Med Sci*. 2014; 6 (6): 250-259.
15. Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res*. 2016; 30 (6): 894-905.
16. Quintero MML, Lodoño OA, Soto ZCI, García TCG, Carrillo ML, Penieres CJG et al. *Structural and genetic alterations of fungal cells caused by mexican propolis*. In: Méndez-Vilas A (Ed). *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. Spain: FORMATEX; 2011, 1068-73.
17. Newton AV. Denture sore mouth. *Br Dental J*. 1962; 112: 357-360.
18. Amanlou M, Beitollahi JM, Abdollahzadeh S, Tohidast-Ekrad Z. Miconazole gel compared with zataria multiflora boiss. Gel in the treatment of denture stomatitis. *Phytother Res*. 2006; 20 (11): 966-969.
19. Morales de la Luz M, Aldape Barrios BC. Flujo salival y prevalencia de xerostomía en pacientes geriátricos. *Rev ADM*. 2013;70 (1): 25-29.
20. Capistrano HM, de Assis EM, Leal RM, Alvarez-Leite ME, Brener S, Bastos EM. Brazilian green propolis compared to miconazole gel in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 947980.
21. Santos VR, Gomes RT, De Mesquita RA, De Moura MD, Franca EC, De Aguiar EG et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res*. 2008; 22 (11): 1544-1547.
22. Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res*. 2005; 19 (7): 652-654.
23. Pina G, Lia E, Berreta A, Nascimento A, Torres E, Buszinski A et al. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: a multicentric randomized trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017: 8971746.
24. Koch C, Burgers R, Hahnel S. *Candida albicans* adherence and proliferation on the surface of denture base materials. *Gerodontology*. 2013; 30 (4): 309-313.
25. Kraft-Bodi E, Jorgensen MR, Keller MK, Kragelund C, Twetman S. Effect of probiotic bacteria on oral *Candida* in frail elderly. *J Dent Res*. 2015; 94 (9 Suppl): 181s-186s.

Correspondencia/Correspondence:

Emiliano Jurado Castañeda

E-mail: juce2730@gmail.com



Expresión de p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos

Cynthia Marina Urias Barreras,* Jessica Guadalupe Ramírez Camou,[§] Efrén Rafael Ríos Burgueño[†]

* Patóloga bucal. Profesora de la Facultad de Odontología. Profesora del Departamento de Patología en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias.

[§] Pasante de Servicio Social en el Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad Médica Familiar No. 37. Estudiante de la Facultad de Odontología.

[†] Médico Patólogo, Jefe del Departamento de Patología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

RESUMEN

Introducción: p63 pertenece a la familia de genes p53 y codifica diferentes isoformas, TAp63 transactiva el gen diana de p53 que induce la apoptosis, Np63 inhibe la actividad de TAp63 y p53 promoviendo la proliferación y el crecimiento celular. El anticuerpo p63 reconoce las isoformas TAp63 y Np63, mientras que el anticuerpo p40 sólo reconoce la isoforma Np63. **Objetivos:** Analizar las propiedades discriminatorias de agresividad del inmunoperfil p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos. **Material y métodos:** Cinco tumores odontogénicos (tres ameloblastomas, un tumor odontogénico primordial y un fibroma ameloblástico) y 25 quistes odontogénicos (12 queratoquistes odontogénicos, seis quistes radicales, cinco quistes dentígeros, un quiste odontogénico glandular, y un caso con nidos epiteliales en la pared quística) se evaluaron con anticuerpos p63 y p40. **Resultados:** Los ameloblastomas y el fibroma ameloblástico presentaron p63+/p40+ en todas las células neoplásicas epiteliales. El tumor odontogénico primordial mostró positividad en el componente epitelial, excepto en áreas del estrato superficial. Los queratoquistes odontogénicos mostraron p63+/p40+ en todos los estratos epiteliales, excepto en la capa superficial paraqueratinizada. Los quistes dentígeros fueron positivos en todas las células epiteliales, algunos con menor intensidad en el estrato superficial. No fue posible evaluar el quiste odontogénico glandular, ya que perdió el componente epitelial en el procesamiento. Los quistes radicales mostraron p63+ en todos los estratos epiteliales, excepto un caso con positividad intensa pero focal; p40 mostró positividad en algunos casos muy fuerte, en otros, moderada o focal. Por otro lado, se observó p63+/p40+ en los nidos epiteliales odontogénicos en la pared de un quiste. **Conclusiones:** El inmunofenotipo

p63/p40 no es discriminatorio de agresividad en el diagnóstico de quistes y tumores odontogénicos benignos.

Palabras clave: p63, p40, quistes odontogénicos, tumores odontogénicos, quistes maxilares.

INTRODUCCIÓN

El factor de transcripción p63 pertenece a una familia de genes p53 que participa en el desarrollo y el mantenimiento del epitelio, la biología de las células madre, la carcinogénesis y la proliferación de las extremidades y la estructura craneofacial; p63 se expresa normalmente en la capa basal del epitelio estratificado, en las células mioepiteliales y en las neoplasias que derivan de estos epitelios, y las células madre que carecen de p63 sufren un repliegue proliferativo prematuro. La p63 codifica diferentes isoformas, tres con el dominio de transactivación (TA) y tres que carecen del dominio N-terminal (N), que ejercen propiedades biológicas opuestas. TAp63 transactiva el gen diana de p53 que induce la apoptosis. Por otro lado, Np63 inhibe la actividad de TAp63 y p53, promoviendo la proliferación y el crecimiento celular. Se ha demostrado que diferentes isoformas de p63 desempeñan funciones en diversas células y tejidos, como la epidermis, los ovocitos, los músculos y la cóclea. El anticuerpo p63 reconoce las isoformas TAp63 y Np63 de la proteína p63, mientras que el anticuerpo p40 sólo reconoce la isoforma Np63, la forma escamosa más específica.¹⁻¹¹

La isoforma Δ Np63 actúa como potenciador de la proliferación celular en tumores humanos, lo que sugiere que podría desempeñar un papel oncogénico a través de su regulación de la reprogramación metabólica en los tumores. En estudios recientes, la combinación de p63/p40 se ha propuesto como un método de diagnóstico eficaz en neoplasias de glándulas salivarias.

Recibido: Febrero 2021. Aceptado: Abril 2021.

Citar como: Urias BCM, Ramírez CJG, Ríos BER. Expresión de p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 215-223.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

les, los tumores del tracto sinonasal y los carcinomas pulmonares. La expresión de Δ Np63 en los tumores odontogénicos benignos se ha asociado con alto riesgo de recurrencia, más que en los tumores odontogénicos benignos no agresivos con bajo riesgo de recurrencia, también p63 se expresa en más de 50% de los tumores odontogénicos malignos en comparación con los tumores odontogénicos benignos no agresivos.¹¹⁻¹³

Además, el aumento de la angiogénesis y la expresión de p53, p63, p73 pueden contribuir a los comportamientos localmente agresivos e invasivos de los queratoquistes odontogénicos (QO), anteriormente llamados tumores odontogénicos queratoquísticos (TOQQ).¹⁴ Por otro lado, Alsaegh y equipo¹⁵ informaron que Δ Np63 se correlaciona con la capacidad proliferativa del epitelio odontogénico en el quiste dentífero (QD) y el queratoquiste odontogénico (QO), pero no en el ameloblastoma (AME). Esta diversidad podría reflejar un papel y unas vías diferentes de Δ Np63 en el tumor odontogénico que en el quiste odontogénico.

El objetivo de esta investigación es analizar la expresión del perfil inmunológico combinado p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos para determinar su propiedad discriminatoria de agresividad en estas lesiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron tumores odontogénicos benignos y quistes odontogénicos del Departamento de Patología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias

de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa, diagnosticados en el periodo de enero de 2014 a abril de 2019. Se revisaron los especímenes procesados y teñidos con hematoxilina y eosina para confirmar el diagnóstico. El grupo de tumores odontogénicos benignos está formado por tres ameloblastomas (AME), un tumor odontogénico primordial (TOP) y 1 fibroma ameloblástico (FA). El grupo de quistes odontogénicos incluye 12 queratoquistes odontogénicos (QO), seis quistes radicales (QR), cinco quistes dentíferos (QD) y un quiste odontogénico glandular (QOG). Además, se analizaron los nidos epiteliales odontogénicos (NEO) presentes en la pared de un quiste. Se recogieron los datos clínicos de edad y sexo de los pacientes, así como la localización de la lesión (*Tabla 1*).

Para el estudio de inmunohistoquímica, se realizaron niveles a 1.5 micras de cada bloque. Cada corte fue desparafinado a 80 °C durante 20 minutos y rehidratado con xilol-alcohol, según el protocolo estándar del proceso inmunohistoquímico. Posteriormente, se realizó el desmascaramiento antigénico durante 18 minutos a una temperatura de 105 °C con RHP Bio & SB. Cada laminilla fue sometida a un proceso de capilaridad por coverplate con PVC a pH 7,4 y un bloqueo interno de la peroxidasa con peróxido de hidrógeno al 3% y posteriores enjuagues con PVC. El anticuerpo primario p63 y p40 se colocó con diluciones de 1:200 y 1:50 según las especificaciones del productor (Bio & SB y Diagnostics) durante 30 minutos. El anticuerpo secundario HRP Bio & SB se utilizó durante 10 minutos y se enjuagó con PVC. Por último, se marcó con un complejo Bio & SB para un sistema biotinizado por

Tabla 1: Datos clínicos e inmunofenotipo p63/p40.
Clinical data and p63/p40 immunophenotyping.

Diagnóstico histopatológico	Casos	Edad (años)	Relación masculino y femenino	Localización, n (%)	Puntuación p63/p40
Tumores odontogénicos					
Ameloblastoma	3	36 (13-58)	2:1	Maxilar, 1 (33.4) Mandíbula, 2 (66.6)	2/2
Tumor odontogénico primordial	1	12	Masculino	Mandíbula, 1 (100.0)	2/2
Fibroma ameloblástico	1	12	Femenino	Mandíbula, 1 (100.0)	2/2
Quistes odontogénicos					
Queratoquiste odontogénico	12	28 (11-68)	1:1	Maxilar, 2 (16.6) Mandíbula, 10 (83.4)	2/2
Quiste radicular	6	49 (23-80)	1:1	Maxilar, 6 (100.0)	p63: 2 en 5 casos y 0 en 1 caso p40: 2 en 3 casos, 1 en 2 casos y 0 en 1 caso
Quiste dentífero	5	28 (31-68)	Masculino	Maxilar, 2 (40) Mandíbula, 3 (60)	2/2
Nidos epiteliales odontogénicos en la pared de un quiste	1	38	Femenino	Maxilar, 1 (100)	2/2

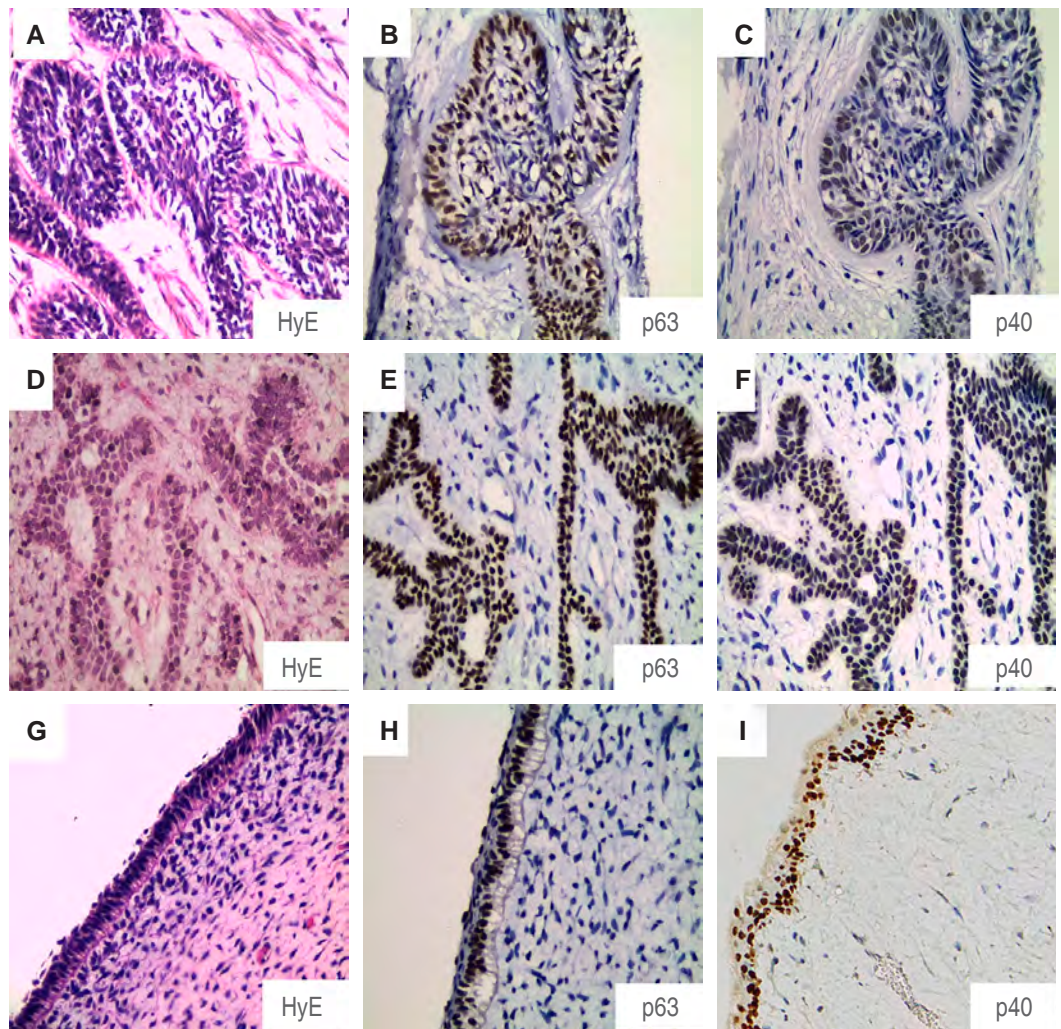


Figura 1:

Tumores odontogénicos. **A-C)** Ameloblastoma. **D-F)** Fibroma ameloblástico. **G-I)** Tumor odontogénico primordial. Aumento original: x 400.

Odontogenic tumors. **A-C)** Ameloblastoma. **D-F)** Ameloblastic fibroma. **G-I)** Primordial odontogenic tumor. Original magnification: x 400.

10 minutos, después del enjuague se reveló con diaminobencidina y se contratiñó con hematoxilina y eosina para su posterior interpretación.

Se realizó una evaluación semicuantitativa de la expresión de p63 y p40 asignando los casos a una de las tres categorías siguientes: (I) puntuación 0, cuando las células teñidas comprendían de 0 a < 5%; (II) puntuación 1, cuando las células teñidas suponían de > 5 a < 50%; (III) puntuación 2, cuando las células teñidas suponían > 50% de la población celular total.^{14,16}

RESULTADOS

En AME y FA p63 y p40 fueron positivos en todas las células epiteliales neoplásicas (puntuación 2); sólo un caso de AME mostró positividad con una intensidad débil. El TOP mostró p63+/p40+ en el componente epitelial (puntuación 2) con la excepción de algunas zonas del estrato superficial (*Figura 1*).

En el QQO, se observó positividad para p63/p40 en todos los estratos epiteliales, excepto en la capa paraqueratinizada (puntuación 2). En los casos de QD, se observó p63+/p40+ en todos los estratos epiteliales con la excepción de algunas células del estrato superficial (puntuación 2); sin embargo, un caso mostró positividad con intensidad moderada. No fue posible evaluar el QOG, ya que el componente epitelial se perdió durante el procesamiento. Por otro lado, se observó p63+/p40+ en los nidos epiteliales presentes en la pared de un quiste (*Figura 2*). QR mostró p63+ en todos los estratos epiteliales (puntuación 2) con la excepción de un caso con positividad intensa pero focal (puntuación 0); la expresión de p40 fue variable, tres casos mostraron positividad muy fuerte (puntuación 2), dos casos positividad moderada (puntuación 1) y un caso positividad focal (puntuación 0) (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que en AME p63/p40 fue positivo (con intensidad variable) en todas las células epiteliales neoplásicas, como lo reportaron Argyris et al.¹ quienes además detallaron que AME mostró una

intensa positividad para p63 en las células centrales y periféricas a diferencia de los resultados obtenidos por Atarbashi et al.¹⁷ y Martínez et al.¹⁸ en los que AME fue intensamente positivo sólo en las células periféricas. Por otra parte, Lo Muzio et al.¹⁶ observaron reactividad para p63 en tumores odontogénicos como AME,

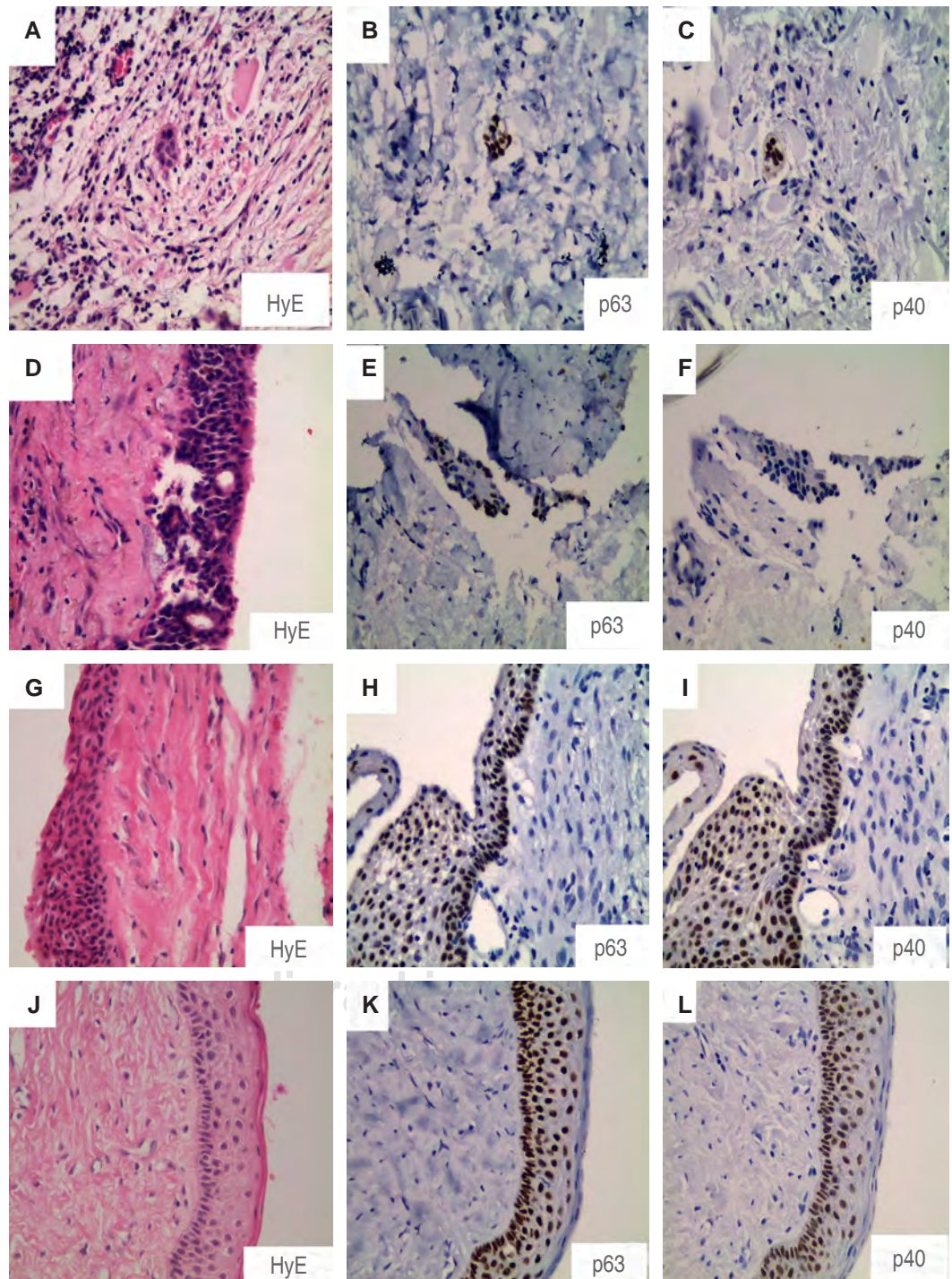


Figura 2:

Quistes odontogénicos del desarrollo. **A-C)** Nidos epiteliales presentes en la pared de un quiste. **D-F)** Quiste odontogénico glandular. **G-I)** Quiste dentigero. **J-L)** Queratoquiste odontogénico. Aumento original: x 400.

Developmental odontogenic cysts. A-C) Epithelial nests present in the cyst wall. D-F) Glandular odontogenic cyst. G-I) Dentigerous cyst. J-L) Odontogenic keratocyst. Original magnification: x 400.

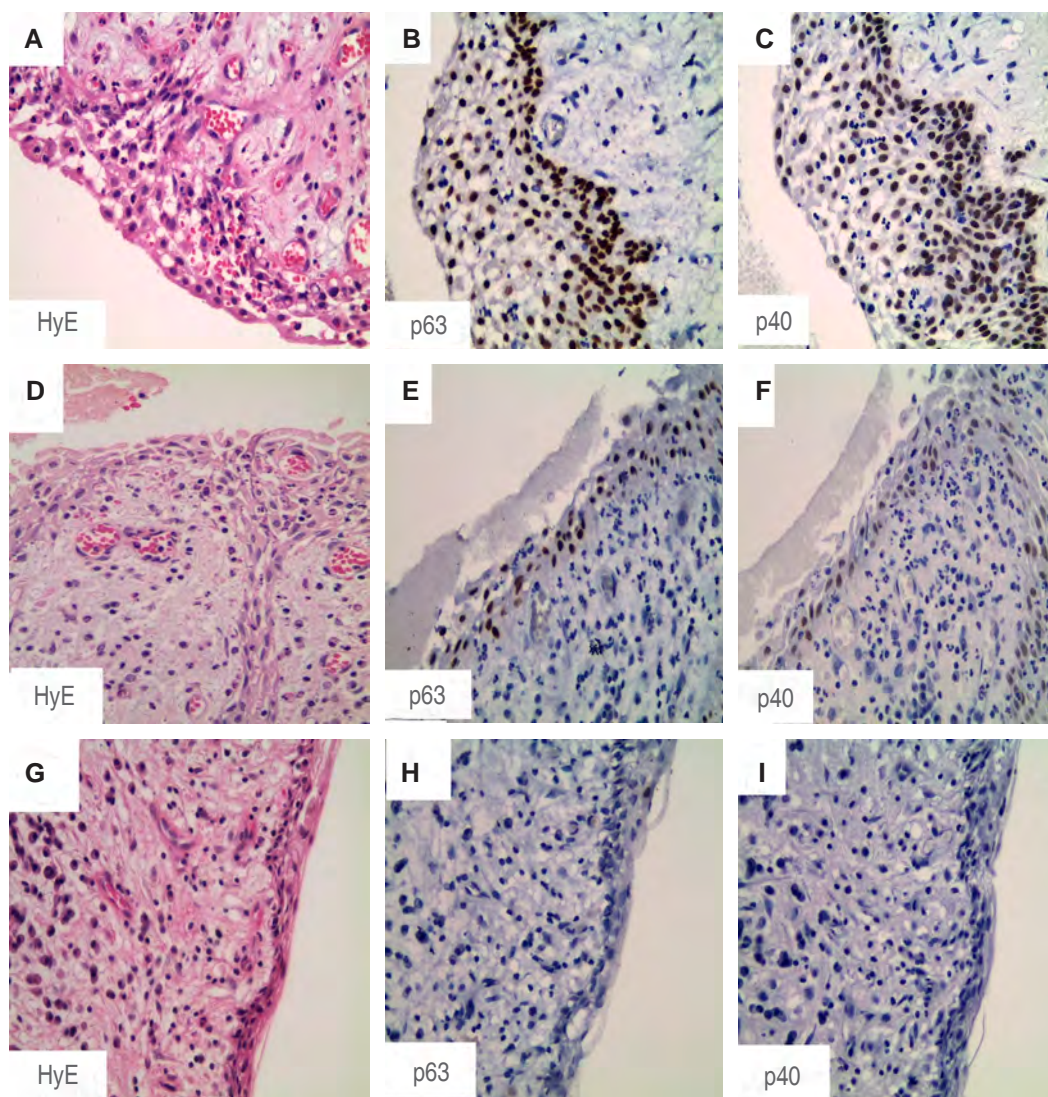


Figura 3:

Quistes odontogénicos inflamatorios. **A-C)** Positividad fuerte. **D-F)** Positividad moderada. **G-I)** Positividad focal. Aumento original: x 400.

Inflammatory odontogenic cysts. A-C) Strong positivity. D-F) Moderate positivity. G-I) Focal positivity. Original magnification: x 400.

carcinoma ameloblástico, tumor odontogénico adeno-matoide, carcinoma intraóseo primario y carcinoma odontogénico de células claras. Además, la expresión de p63 en tumor odontogénico maligno se detectó en > 50% de las células en todos los casos y fue significativamente mayor que en tumor odontogénico benigno no agresivo con bajo riesgo de recurrencia. Asimismo, la expresión de p63 no difirió significativamente entre el tumor odontogénico benigno localmente agresivo con alto riesgo de recidiva y el tumor odontogénico maligno. En nuestro estudio, sólo se incluyeron tumores odontogénicos benignos, y no se observaron diferencias en la expresión de p63 entre tumores odontogénicos benignos localmente agresivos (AME y FA) y con bajo riesgo de recurrencia (TOP).

Gratzinger et al.¹⁹ encontraron que p63 se expresaba fuertemente en la mitad basal del epitelio oral,

generalmente no se expresaba en las capas superficiales maduras. La expresión uniforme de p63 fue la norma en los AME y en los tumores odontogénicos epiteliales calcificantes (TOEC); en los tumores odontogénicos queratoquísticos (TOQ) y los QOG, se mantuvo la polaridad de la expresión de p63. En nuestro estudio, de igual manera, la expresión de p63 fue uniforme en los AME, en el FA y en la mayor parte del componente epitelial del TOP, y p63 no se expresó en la capa superficial madura del QGO, anteriormente TOQ. Del mismo modo, de Brito et al.²⁰ informaron que la inmunexpresión de p63 en el componente epitelial del TOQ era positiva en las capas basal y suprabasal de todos los casos analizados. Argyris et al.¹ informaron que QGO, QD y QR mostraban una expresión fuerte y difusa de p63+/p40+ en todo el espesor del revestimiento epitelial, excepto en la capa super-

ficial de queratina en el QO y en el quiste ortoqueratinizado. En nuestro estudio, similarmente los QO fueron positivos para p63/p40, en todos los estratos epiteliales, pero no en la capa paraqueratinizada. Respecto a los QD, éstos fueron p63+/p40+; sin embargo, se identificó positividad moderada en algunas células epiteliales del estrato superficial, así como en las capas basal y parabasal. Los QR mostraron p63+ en todos los estratos epiteliales, excepto un caso con positividad intensa pero focal, y la positividad de p40 fue mucho más variable.

Observamos que QD y QO tenían una puntuación de p63 superior a 50% en la escala semicuantitativa, el QR tenía una puntuación superior a 50%, excepto un caso que tenía una puntuación inferior a 5% (Tabla 1). A diferencia de Lo Muzio et al.¹¹ quienes informaron que en la mayoría de los quistes foliculares (QF) las células teñidas estaban comprendidas entre 0 y < 5% del total, en los QO, 64% de los casos mostraba un porcentaje de células teñidas comprendido entre > 5 y < 50%, aproximadamente 1/3 de los QR presentaban un porcentaje de células teñidas comprendido entre 0 y < 5% y aproximadamente 2/3 entre > 5 y < 50%. Por su parte, Atarbashi et al.¹⁷ informaron que la inmunotinción para p63 en QD y QR se encontraba principalmente en las capas basal y parabasal. En nuestro estudio, en cuatro de cinco casos de QD también se observó una intensa reactividad en las capas superiores. Asimismo, Lo Muzio et al.¹¹ informaron que en casi todos los QF la inmunotinción para p63 se limitaba a la capa basal y parabasal del epitelio. Sólo dos casos de los 30 mostraron una positividad de la capa intermedia. Tres QR presentaban un epitelio negativo a la inmunotinción de p63, mientras que los casos residuales mostraban positividad no sólo en la capa basal y parabasal, sino más de la mitad, también en la capa intermedia.

La positividad de p63 fue mayor en la capa superficial de QD y QR que en la de QO, tal y como lo informaron previamente Mascitti et al.²¹ Por otro lado, Seyedmajidi et al.²² encontraron que los TOQ revelaron la mayor expresión de p63 entre el quiste dentígero y el quiste radicular. Gurgel et al.²³ no encontraron diferencias significativas en la expresión de Ki-67, p53 y p63 entre los TOQ primarios y los recurrentes o entre los TOQ asociados al síndrome del carcinoma basocelular nevoide. Foschini et al.²⁴ informaron que en los QO recurrentes la tinción del anticuerpo Δ Np63 se encontraba en 60 a 90% de las células y se localizaba en todas las capas. En las lesiones no recurrentes se encontró en menos de 70% de las células, y se limitó a las capas basal y parabasal. Sugirieron que las lesiones con alta expresión de p40 son más propensas

a recurrir. Interesantemente, en nuestro estudio, la expresión de p40 se detectó en todas las capas, excepto la paraqueratinizada, de todos los QO, los cuales fueron descritos como lesiones primarias no recurrentes hasta ese momento.

CONCLUSIÓN

El inmunofenotipo p63/p40 en quistes y tumores odontogénicos benignos no es discriminatorio de agresividad en el diagnóstico de estas lesiones.

Original research

P63/p40 expression in benign odontogenic cysts and tumors

Cynthia Marina Urias Barreras,*
Jessica Guadalupe Ramírez Camou,[§]
Efrén Rafael Ríos Burguero[¶]

* Patóloga bucal. Profesora de la Facultad de Odontología. Profesora del Departamento de Patología en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias.

[§] Pasante de Servicio Social en el Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad Médica Familiar No. 37. Estudiante de la Facultad de Odontología.

[¶] Médico Patólogo, Jefe del Departamento de Patología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.

Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

ABSTRACT

Introduction: P63 belongs to the p53 gene family, and encodes different isoforms. TAp63 transactivates the p53 target gene that induces apoptosis. Np63 inhibits the activity of TAp63 and p53, promoting cell proliferation and growth. P63 antibody recognizes the TAp63 and Np63 isoforms, while p40 antibody only recognizes the Np63 isoform. **Objectives:** To analyze the p63/p40 immunoprofile properties to discriminate aggressiveness in benign odontogenic tumors and cysts. **Material and methods:** Five odontogenic tumors (3 ameloblastomas, 1 primordial odontogenic tumor, and 1 ameloblastic fibroma) and twenty-five odontogenic cysts (12 odontogenic keratocysts, 6 radicular cysts, 5 dentigerous cysts, 1 glandular odontogenic cyst, and 1 case with epithelial nests in the cyst wall) were evaluated with p63 and p40 antibodies. **Results:** Ameloblastomas and ameloblastic fibroma presented p63+/p40+ in all epithelial neoplastic cells. The primordial odontogenic tumor showed positivity in the epithelial component, except in superficial layer areas. Odontogenic keratocysts showed p63+/p40+ in all epithelial layers, except in the parakeratinized superficial layer. Dentigerous cysts were positive in all epithelial cells, some of them with less intensity in the superficial layer. It was not possible to evaluate the glandular odontogenic cyst since it lost the epithelial component during the process. Radicular cysts showed p63+ in all epithelial strata, except for one case with intense focal positivity. P40 showed positivity in some cases very strong, in others moderate or focal. On the other hand, p63+/p40+ was observed in odontogenic epithelial nests in the cyst wall.

Conclusions: P63/p40 immunophenotype does not discriminate aggressiveness in the diagnosis of benign odontogenic tumors and cysts.

Keywords: p63, p40, odontogenic cysts, odontogenic tumours, jaw cysts.

INTRODUCTION

P63 transcription factor belongs to the p53 gene family that is involved in epithelial development and maintenance, stem cell biology, carcinogenesis, and proliferation of limb and craniofacial structures. P63 is normally expressed in the stratified epithelium basal layer, in myoepithelial cells and in neoplasms derived from these epithelia. Stem cells lacking p63 undergo a premature proliferative rundown. P63 encodes different isoforms, three with the transactivation domain (TA) and three lacking the N-terminal domain (N) which exert opposite biological properties. TAp63 transactivates the p53 target gene that induces apoptosis. On the other hand, Np63 inhibits TAp63 and p53 activity, promoting cell growth and proliferation. Different p63 isoforms have been shown to play roles in various cells and tissues, such as the epidermis, oocytes, muscles, and cochlea. P63 antibody recognizes the TAp63 and Np63 isoforms of the p63 protein, while p40 antibody only recognizes the Np63 isoform, the more specific squamous form.¹⁻¹¹

Δ Np63 isoform acts as an enhancer of cell proliferation in human tumors, suggesting that it may play an oncogenic role through its regulation of metabolic reprogramming in tumors. In recent studies, the p63/p40 combination has been proposed as an effective diagnostic method in salivary gland neoplasms, sinonasal tract tumors, and lung carcinomas. Δ Np63 expression in benign odontogenic tumors has been associated with a high risk of recurrence, more than in non-aggressive benign odontogenic tumors with a low risk of recurrence. In addition, p63 is expressed in more than 50% of malignant odontogenic tumors compared to non-aggressive benign odontogenic tumors.¹¹⁻¹³

Furthermore, increased angiogenesis and p53, p63, p73 expression may contribute to the locally aggressive and invasive behaviors of odontogenic keratocysts (OKC), previously called odontogenic keratocystic tumors).¹⁴ On the other hand, Alsaegh et al.¹⁵ reported that Δ Np63 correlates with the proliferative capacity of the odontogenic epithelium in dentigerous cyst (DC) and odontogenic keratocyst (OKC), but not in ameloblastoma (AME). This diversity could reflect a different role and pathways of Δ Np63 in odontogenic tumor than in odontogenic cyst.

This paper aims to analyze the expression of the combined p63/p40 immunoprofile in benign odontogenic tumors and cysts to determine its property to discriminate aggressiveness in these lesions.

MATERIAL AND METHODS

Benign odontogenic tumors and odontogenic cysts were selected from the pathology department (Departamento de Patología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa) diagnosed from January 2014 to April 2019. Processed specimens stained with hematoxylin and eosin were reviewed to confirm the diagnosis. The group of benign odontogenic tumors is made up of 3 ameloblastomas (AME), 1 primordial odontogenic tumor (POT) and 1 ameloblastic fibroma (AF). The group of odontogenic cysts includes 12 odontogenic keratocysts (OKC), 6 radicular cysts (RC), 5 dentigerous cysts (DC), and 1 glandular odontogenic cyst (GOC). In addition, odontogenic epithelial nests (OEN) present in a cyst wall were analyzed. Clinical data on the age and sex of the patients, as well as the location of the lesion, were collected (*Table 1*).

For the immunohistochemical study, levels were made at 1.5 microns of each block. Each section was deparaffinized at 80 °C for 20 minutes and rehydrated with xylol-alcohol according to the standard protocol of the immunohistochemical process. Subsequently, antigenic unmasking was performed for 18 minutes at a temperature of 105 °C with RHP Bio & SB. Each slide was subjected to a capillarity process by cover plate with PVC at pH 7.4 to an internal block ADE peroxidase with 3% hydrogen peroxide and subsequent PVC rinses. P63 and p40 primary antibodies were placed at 1:200 and 1:50 dilutions according to the manufacturer's specifications (Bio & SB and Diagnocell) for 30 minutes. Bio & Sb HRP secondary antibody was used for 10 minutes and rinsed with PVC. Finally, it was labeled with a Bio & SB complex for a biotinylated system for 10 minutes. After rinsing it was revealed with diaminobenzidine and counterstained with hematoxylin and eosin for further interpretation.

A semi-quantitative assessment of p63 and p40 expression was performed by assigning cases to one of the following three categories: (I) score 0, when the stained cells were from 0 to < 5%; (II) score 1, when the stained cells were from > 5 to < 50%; (III) score 2, when the stained cells were from > 50% of the total cell population.^{14,16}

RESULTS

In AME and AF p63 and p40 were positive in all neoplastic epithelial cells (score 2); only one case of AME showed positivity with a weak intensity. POT showed p63+/p40+ in the epithelial component (score 2) except some superficial layer areas (*Figure 1*). In OKC, positivity for p63/p40 was observed in all stratified epithelia, except for the parakeratinized layer (score 2). In DC cases, p63+/p40+ was observed in all stratified epithelia except for some superficial layer cells (score 2). However, one case showed positivity with moderate intensity. It was not possible to evaluate the GOC, since the epithelial component was lost during the process. On the other hand, p63+/p40+ was observed in the epithelial nests present in a cyst wall (*Figure 2*). RC showed p63+ in all stratified epithelial (score 2) except for one case with intense focal positivity (score 0). P40 expression was variable: three cases showed very strong positivity (score 2), two cases moderate positivity (score 1) and one case, focal positivity (score 0) (*Figure 3*).

DISCUSSION

In this study it was observed that p63/p40 in AME was positive (with variable intensity) in all neoplastic epithelial cells, as reported by Argyris et al.,¹ who also detailed that AME showed intense positivity for p63 in central and peripheral cells. Atarbashi et al.¹⁷ and Martínez et al.¹⁸ obtained different results in which AME was strongly positive only in peripheral cells. On the other hand, Lo Muzio et al.¹⁶ observed p63 reactivity in odontogenic tumors such as AME, ameloblastic carcinoma, adenomatoid odontogenic tumor, primary intraosseous carcinoma, and clear cell odontogenic carcinoma. Furthermore, p63 expression in malignant odontogenic tumor was detected in > 50% of cells in all cases and was significantly higher than in non-aggressive benign odontogenic tumors with low risk of recurrence. Additionally, p63 expression did not differ significantly between locally aggressive benign odontogenic tumors with high risk of recurrence and malignant odontogenic tumors. In our study, only benign odontogenic tumors were included, and no differences in p63 expression were observed between locally aggressive benign odontogenic tumors (AME and AF) and with low risk of recurrence (POT).

Gratzinger et al.¹⁹ found that p63 was strongly expressed in the basal half of the oral epithelium and was generally not expressed in mature superficial layers. Consistent p63 expression was the norm in AME and calcifying epithelial odontogenic tumors

(CEOT). P63 polarity expression was maintained in keratocystic odontogenic tumors (KOT) and GOC. Similarly, in our study, p63 expression was uniform in AME, AF, and most of the epithelial component of POT, and p63 was not expressed in the mature superficial layer of OKC, formerly KOT. Likewise, de Brito et al.²⁰ reported that P63 immunoexpression in epithelial component of the KOT was positive in basal and suprabasal layers of all the cases analyzed. Argyris et al.¹ reported that OKC, DC, and RC showed a strong and diffuse p63+/p40+ expression throughout the thickness of the epithelial lining, except in the superficial keratin layer in the OKC and in the orthokeratinized cyst. Similarly, in our study, KOCs were positive for p63/p40 in all stratified epithelial but in the parakeratinized layer. Regarding to DCs, these were p63+/p40+. However, moderate positivity was identified in some epithelial cells of the superficial layer, as well as in basal and parabasal layers. RCs showed p63+ in all stratified epithelial, except for one case with intense focal positivity. P40 positivity was much more variable.

We observed that DC and OKC had a p63 score greater than 50% on the semi-quantitative scale. The RC had a score higher than 50%, except for one case that had a score lower than 5% (*Table 1*). In a different way, Lo Muzio et al.¹¹ reported that in most follicular cysts (FC) the stained cells were from 0 to < 5% of the total and in OKC 64% of the cases showed stained cells from > 5 to < 50%. Approximately 1/3 of the RC presented stained cells from 0 to < 5% and almost 2/3 from > 5 to < 50%. Moreover, Atarbashi et al.¹⁷ reported that immunostaining for p63 in DC and RC was found mainly in basal and parabasal layers. In our study, in 4 of 5 DC cases, intense reactivity was also observed in the upper layers. Likewise, Lo Muzio et al.¹¹ reported that in almost all FC, immunostaining for p63 was limited to basal and parabasal layers of the epithelium. Only 2 cases out of 30 showed positivity of the intermediate layer. Three RC presented negative epithelium for p63 immunostaining, whereas residual cases showed positivity not only in basal and parabasal layers but more than half, also in the intermediate layer.

As previously Mascitti et al.²¹ reported, p63 positivity was higher in superficial layer of DC and RC than OKC. On the other hand, Seyedmajidi et al.²² found that KOT revealed the highest p63 expression between dentigerous cyst and radicular cyst. Gurgel et al.²³ found no significant differences in Ki-67, p53, and p63 expression between primary and recurrent KOT or between nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated KOT. Foschini et al.²⁴ reported that in

recurrent OKC, Δ Np63 antibody staining was found in 60 to 90% of cells and localized to all layers. In non-recurrent lesions, it was found in less than 70% of cells, and it was limited to basal and parabasal layers. They suggested that lesions with high p40 expression are more likely to recur. Interestingly, in our study p40 expression was detected in all layers, but the parakeratinized layer of all OKC, which had been described as non-recurrent primary lesions up to that time.

CONCLUSION

P63/p40 immunophenotype in benign odontogenic tumors and cysts do not discriminate aggressiveness in the diagnosis of these lesions.

REFERENCIAS / REFERENCES

- Argyris PP, Malz C, Taleb R, Koutlas IG. Benign and malignant odontogenic neoplasms of the jaws show a concordant nondiscriminatory p63/p40 positive immunophenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 126 (6): 506-512.
- Soares E, Zhou H. Master regulatory role of p63 in epidermal development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75 (7): 1179-1190.
- Jaafari-Ashkavandi Z, Geramizadeh B, Ranjbar MA. P63 and Ki-67 expression in dentigerous cyst and ameloblastomas. *J Dent*. 2015; 16 (4): 323-328.
- Tilson MP, Bishop JA. Utility of p40 in the differential diagnosis of small round blue cell tumors of the sinonasal tract. *Head Neck Pathol*. 2014; 8 (2): 141-145.
- Senoo M, Pinto F, Crum CP, McKeon F. p63 is essential for the proliferative potential of stem cells in stratified epithelia. *Cell J*. 2007; 129 (3): 523-536.
- Mills AA. p53: link to the past, bridge to the future. *Genes Dev*. 2005; 19 (18): 2091-2099.
- Kumamoto H, Izutsu T, Ohki K, Takahashi N, Ooya K. p53 gene status and expression of p53, MDM2, and p14 proteins in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33 (5): 292-299.
- Tsujita-Kyutoku M, Kiuchi K, Danbara N, Yuri T, Senzaki H, Tsubura A. p63 expression in normal human epidermis and epidermal appendages and their tumors. *J Cutan Pathol*. 2003; 30 (1): 11-17.
- Yang A, Kaghad M, Caput D, McKeon F. On the shoulders of giants: p63, p73 and the rise of p53. *Trends Genet*. 2002; 18 (2): 90-95.
- Kaelin WG. The p53 gene family. *Oncogene*. 1999; 18 (53): 7701-7705.
- Lo Muzio L, Santarelli A, Caltabiano R, Rubini C, Pieramici T, Fior A et al. p63 expression in odontogenic cysts. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34 (6): 668-673.
- Argyris PP, Wetzel SL, Greipp P, Wehrs RN, Knutson DL, Kloft-Nelson SM et al. Clinical utility of myb rearrangement detection and p63/p40 immunophenotyping in the diagnosis of adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 121 (3): 282-289.
- Rooper L, Sharma R, Bishop JA. Polymorphous low grade adenocarcinoma has a consistent p63+/p40- immunophenotype that helps distinguish it from adenoid cystic carcinoma and cellular pleomorphic adenoma. *Head Neck Pathol*. 2015; 9 (1): 79-84.
- Chandrangsu S, Sappayatosok K. p53, p63 and p73 expression and angiogenesis in keratocystic odontogenic tumors. *J Clin Exp Dent*. 2016; 8 (5): 505-511.
- Alsaegh MA, Altaie AM, Zhu S. p63 Expression and its relation to epithelial cells proliferation in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and ameloblastoma. *Pathol Oncol Res*. 2020; 26 (2): 1175-1182.
- Lo Muzio L, Santarelli A, Caltabiano R, Rubini C, Pieramici T, Giannone N et al. p63 expression correlates with pathological features and biological behaviour of odontogenic tumours. *Histopathology*. 2006; 49 (2): 211-214.
- Atarbashi Moghadam S, Atarbashi Moghadam F, Mokhtari S, Eini E. Immunohistochemical analysis of P63 expression in odontogenic lesions. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 624176.
- Martínez-Martínez M, Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, Pires F-R, Delgado-Azanero W, Neves-Silva R et al. Comparative histological and immunohistochemical study of ameloblastomas and ameloblastic carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 22 (3): 324-332.
- Gratzinger D, Salama ME, Poh CF, Rouse R V. Ameloblastoma, calcifying epithelial odontogenic tumor, and glandular odontogenic cyst show a distinctive immunophenotype with some myoepithelial antigen expression. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37 (3): 177-184.
- de Brito Monteiro BV, Cavalcante RB, Maia Nogueira RL, da Costa Miguel MC, Weege Nonaka CF, da Silveira ÉJD. Participation of hMLH1, p63, and MDM2 proteins in the pathogenesis of syndromic and nonsyndromic keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120 (1): 52-57.
- Mascitti M, Togni L, Balercia A, Balercia P, Rubini C, Santarelli A. p53-family proteins in odontogenic cysts. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020; 28 (5): 369-375.
- Seyedmajidi M, Shafaei S, Shafigh E, Bijani A, Hamidi H. p63 expression in randomized odontogenic cysts. *Saudi Med J*. 2011; 32 (5): 463-466.
- Gurgel CAS, Ramos EAG, Azevedo RA, Sarmiento VA, da Silva Carvalho AM, dos Santos JN. Expression of Ki-67, p53 and p63 proteins in keratocyst odontogenic tumours: an immunohistochemical study. *J Mol Histol*. 2008; 39 (3): 311-316.
- Foschini MP, Cocchi R, Marucci G, Pennesi MG, Magrini E, Ligorio C et al. High DeltaN p63 isoform expression favours recurrences in odontogenic keratocyst-odontogenic keratocystic tumour. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35 (7): 673-675.

Correspondencia/Correspondence:

Cynthia Marina Urias Barreras

E-mail: cynthia.urias@uas.edu.mx



Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura

Óscar Rohel Hernández-Ortega,* Germán Malanche-Abdalá,* Fabiola Salgado-Chavarría*

* Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

El queratoquiste odontogénico es el tercer quiste más usual de la región maxilar, después del quiste periapical y el quiste dentígero. Se presenta más comúnmente en la zona posterior mandibular, clínicamente puede causar expansión de corticales y desplazamiento del diente involucrado dentro de la lesión. En la actualidad, se han descrito distintos tratamientos para estas entidades, con el objetivo de reducir las morbilidades creadas por el cirujano mediante el tratamiento elegido. El 5-fluorouracilo es un antimetabolito utilizado para el tratamiento de carcinomas basocelulares, inhibiendo la vía de señalización *Sonic Hedgehog* (SHH), la cual, según por su patogénesis molecular, también es compartida por los queratoquistes, por lo que recientemente se ha propuesto su tratamiento mediante la aplicación tópica de este metabolito, por su menor morbilidad y su nula neurotoxicidad comparada con otros tratamientos. Se presenta el caso de paciente femenino de 19 años de edad, quien fue tratada con descompresión, enucleación de la lesión y aplicación tópica con 5-fluorouracilo.

Palabras clave: Queratoquiste, tumor queratoquístico odontogénico, tratamiento queratoquiste, 5-fluorouracilo, 5-fluorouracilo tópico, quistes odontogénicos.

INTRODUCCIÓN

El queratoquiste odontogénico (QO) es un quiste de origen odontogénico caracterizado por una delgada capa de epitelio escamoso paraqueratinizado.¹ El término «queratoquiste odontogénico» fue utilizado por primera vez por Philippon (1956) y posterior a esto, sus características clínicas e histológicas fueron

confirmadas por Brownie (1970-1971). En ese tiempo se creía que era un quiste benigno, pero potencialmente agresivo y recurrente.²

En el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) renombró a esta lesión como «tumor odontogénico queratoquístico», debido a que se creía que por su comportamiento clínico era más parecido al de una neoplasia, con alta recurrencia posterior a su enucleación simple, sus características histológicas y, más recientemente, a los marcadores presentes en el quiste, los cuales consisten específicamente en el antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA), Ki67, la secuencia BCE 2 de la enzima dihidropropil acetiltransferasa, metaloproteinasas de la matriz (MMP) 2 y 9, y p53.³

Después, en el año 2017, la OMS reclasificó al queratoquiste dentro del apartado de quistes de origen odontogénico, ya que no había suficiente evidencia para clasificarlo como una neoplasia como tal. Mientras existe un mar de cambios de la patogénesis molecular de esta entidad, la mayoría de las definiciones de neoplasia incluyen un concepto de autonomía, la cual, aunque se remueva el agente causante, ésta puede seguir creciendo. Las neoplasias no pueden remitir espontáneamente, en cambio, se ha descrito de manera amplia que los queratoquistes pueden ceder después de su descompresión e imprevistamente, el revestimiento de muchos de los quistes descomprimidos aparentan ser similares histológicamente al de la mucosa bucal.⁴

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los tratamientos disponibles para esta entidad, los beneficios de utilizar un tratamiento conservador con una terapia adyuvante con 5-fluorouracilo y presentar un caso clínico en el cual se utilizó de manera tópica el 5-fluorouracilo para el tratamiento de los QO.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presentó paciente femenino de 19 años de edad a la Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial, de la División

Recibido: Mayo 2020. Aceptado: Junio 2020.

Citar como: Hernández-Ortega ÓR, Malanche-Abdalá G, Salgado-Chavarría F. Terapia adyuvante con 5-fluorouracilo tópico para queratoquiste odontogénico, presentación de caso y revisión de la literatura. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 224-232.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

de Estudios de Postgrado e Investigación (DEPeI) de la UNAM, para la extracción de sus terceros molares; sin antecedentes de importancia para su tratamiento. En la ortopantomografía se observa el tercer molar superior derecho (OD 18) desplazado hasta piso de órbita ipsilateral, con una zona radiolúcida asociada a la corona del mismo, la cual ocupa todo el seno maxilar y se extiende hasta la tuberosidad del mismo lado, midiendo aproximadamente 3.3 × 5 cm, mientras que en la tomografía (cone beam) se observó la estrecha relación entre el ápice del tercer molar con el piso de órbita (Figura 1). Se inició con una punción exploratoria y se observa contenido amarillento compatible con queratina. Luego, se realizó biopsia incisional de la lesión y se extrajo el tercer molar en relación para estudio histopatológico. Se colocó drenaje utilizando una sonda Foley No. 18 y se indicó higiene estricta del mismo (Figura 2).

Se envió la muestra al Departamento de Patología de la DEPeI y se emitió el diagnóstico de queratoquiste odontogénico. Se decidió continuar con la descompresión de la cavidad quística hasta alcanzar un tamaño óptimo para la enucleación y la extracción de ésta. Se dio cita de control mensual y seguimiento radiográfico de la lesión cada cuatro meses. Ocho meses posteriores a la colocación del drenaje quístico, se observó en la ortopantomografía un cambio de densidad alrededor de la lesión, así como una mayor delimita-

ción de la misma, por lo que se realizó la enucleación y la colocación de 5-fluorouracilo para su tratamiento (Figura 3A). Se comenzó con un abordaje a través de la pared anterior del seno maxilar, se procedió a la enucleación y curetaje del epitelio quístico, una vez retirado el tejido en su totalidad, se colocó una gasa embebida de 5-fluorouracilo (Efudix®) al 5% utilizando aproximadamente 1 g y se citó a la paciente para retiro de la gasa a las 24 horas (Figura 4). Concluidas las 24 horas se retiró el material colocado en el sitio de la enucleación y se realizó el cierre hermético de la mucosa bucal. Se envió la muestra completa para estudio histopatológico de la lesión y se corroboró el diagnóstico de queratoquiste odontogénico.

En la actualidad, la paciente sigue en control radiográfico y no se ha reportado ningún indicio de recidiva posterior a tres años, se observa el sitio de la lesión con adecuada evolución y formación de hueso en la cavidad quística (Figura 3B). Se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar el éxito del tratamiento, por lo cual se indicaron citas de control por al menos cinco años y control radiográfico cada tres a cuatro meses.

DISCUSIÓN

El QKO representa de 10 a 20% de todos los quistes odontogénicos, siendo éste el tercer quiste más

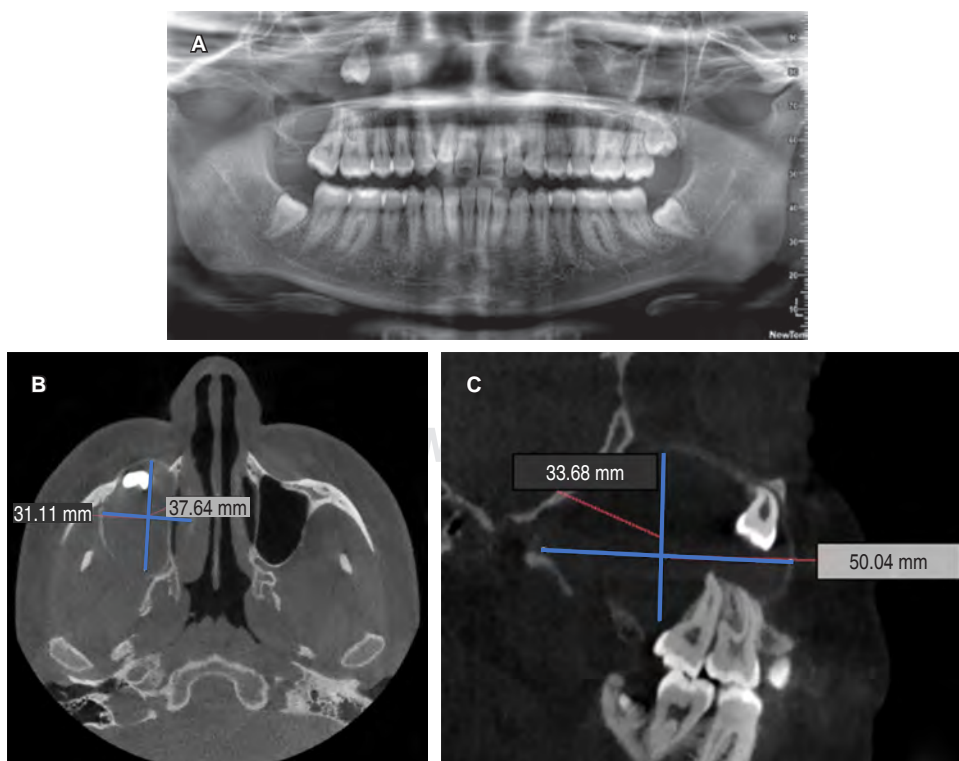


Figura 1:

A) Ortopantomografía inicial en la cual se puede observar lesión asociada a OD 18. **B)** Corte axial de tomografía cone beam. **C)** Reconstrucción sagital de tomografía cone beam en la cual se observa relación de OD 18 con piso de órbita y lesión hipodensa asociada a corona dental del mismo.

A) Initial orthopantomography shows lesion associated with DO 18. **B)** Axial cut of cone beam tomography. **C)** Sagittal reconstruction of cone beam tomography; there is a relationship of DO 18 with orbital floor and hypodense lesion associated with its dental crown.



Figura 2: **A)** Punción exploratoria en la cual se obtuvo líquido amarillento compatible con queratina. **B)** Toma de biopsia incisional de la lesión. **C)** Drenaje colocado en cavidad quística.

A) Exploratory puncture in which yellowish fluid compatible with keratin was obtained. **B)** Taking of incisional biopsy of the lesion. **C)** Drainage in placed in the cystic cavity.

común.¹ Radiográficamente se observa una imagen radiolúcida con bordes corticales bien definidos, puede ser unilocular o multilocular, y presentar también expansión de corticales y un poco de inflamación.^{2,3} Alrededor de 59% de los queratoquistes en la mandíbula se presentan en la región posterior, 41% se puede encontrar adyacente a los dientes, a diferencia del hueso maxilar, en los cuales 75.5% va a estar localizado en el área de los dientes y 24.5% va a estar localizado en la porción posterior maxilar. Histológicamente se observa un epitelio paraqueratinizado de 5-8 capas de células, sin crestas interpapilares, con una superficie corrugada, células basales dispuestas en empalizada, con núcleos hiper cromáticos y polarización inversa.^{4,5} La presencia de paraqueratina es única entre las demás lesiones, por lo que hace su diagnóstico más certero.⁶ Algunas de las alteraciones genéticas que presentan estas lesiones son principalmente en genes supresores de tumores como lo son p16, p53, PTCH, MCC, TSLC1, LTAS2 y FHIT; sin embargo, la alteración genética reportada más importante en el queratoquiste es el gen *Drosophila Patched* (PTCH1), el cual codifica un receptor transmembrana para *Sonic Hedgehog* y otras proteínas *Hedgehog*.⁷

La enucleación, curetaje, resecciones amplias y terapias adyuvantes como la crioterapia, solución de Carnoy, solución de Carnoy modificada y, más recientemente, el uso tópico del 5-fluorouracilo son algunos de los tratamientos que podemos utilizar para el tratamiento de este quiste. La enucleación y el curetaje son los métodos tradicionales para el manejo de quistes odontogénicos y algunos tumores de la región

maxilar.⁸ La enucleación tiene una recidiva de aproximadamente 25 a 60%, cuando se trata la lesión con resección y márgenes de seguridad de un centímetro, ésta puede llegar a ser de 0%, siendo inversamente proporcional al aumento excesivo de la morbilidad del paciente.^{3,9} Otra opción es la marsupialización del quiste, la cual consiste en suturar el epitelio quístico a la mucosa oral con el fin de lograr un recambio del epitelio y un engrosamiento de éste para facilitar su remoción o, mediante una incisión más pequeña, colocar un tubo de descompresión, con los mismos fines de la marsupialización, logrando de igual manera un recambio de epitelio y reduciendo el tamaño de la lesión. Si se realiza la descompresión como cura puede haber recidiva de 10%.^{3,9} En un estudio realizado por Da Silva y colaboradores comparaban la enucleación simple y la marsupialización combinada con una enucleación posterior a la descompresión de la lesión sin terapia adyuvante y disminuía la recurrencia en 52% comparada con la enucleación simple, por lo que se recomienda realizar una enucleación «retardada» previa al tratamiento definitivo.^{3,9} Diniz y su equipo describieron que en las lesiones tratadas con marsupialización existe una alteración de la mutación del gen PITCH1 y en la vía de señalización SHH.¹⁰

Gao y colegas publicaron un artículo en el año 2014 en el cual concluyeron que la media de descompresión al mes era de 2.87 cm² en los QO.¹¹ Para la enucleación de quiste con osteotomía periférica se puede realizar con una osteotomía de la lesión de alrededor de 1-2 mm. Su desventaja es la mayor morbilidad al retirar una mayor cantidad de tejido además de la lesión quística.^{3,11} Para el tratamiento físico con

crioterapia se deben alcanzar temperaturas menores a -20 °C. El único agente disponible que puede alcanzar estas temperaturas es el nitrógeno líquido, el cual alcanza temperaturas hasta de -198 °C. La técnica incluye la enucleación de la lesión, se debe aplicar a la cavidad hasta que se congele y se debe mantener así durante un minuto aplicándolo varias veces y luego se deja descongelar. Se recomienda que sea aplicado tres veces. Con el uso de esta técnica parece existir una recurrencia de alrededor de 10%.

La solución de Carnoy es un agente químico que se aplica durante 5 minutos en la cavidad ósea y después se debe lavar. La solución de Carnoy es neurotóxica y puede dañar el nervio alveolar o infraorbitario si éste está en contacto durante 2 minutos. El otro inconveniente de la solución de Carnoy es que contiene cloroformo, el cual se ha categorizado como carcinogénico por la Agencia de Protección Ambiental en Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés), por lo cual muchos expertos lo han dejado de utilizar. De-

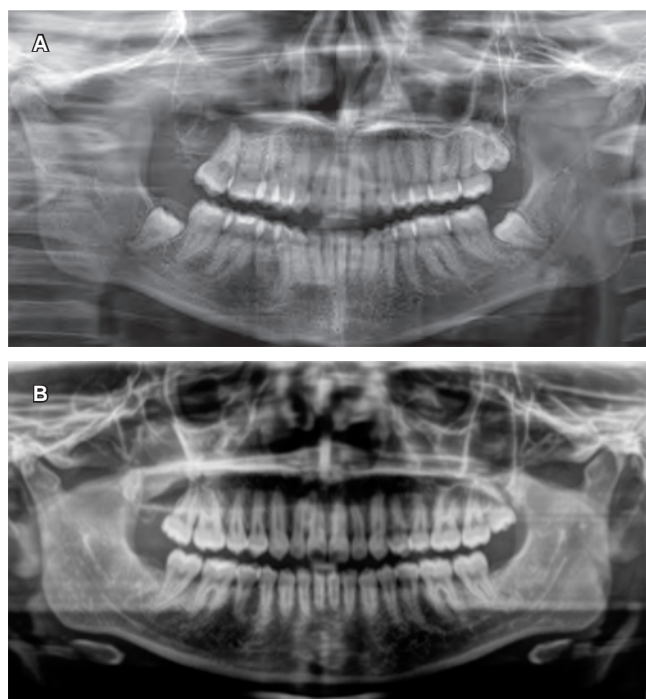


Figura 3: Ortopantomografía. **A)** Ocho meses posteriores a la descompresión quística, se observa la ausencia de OD 18 y cavidad quística delimitada con bordes definidos. **B)** Control a treinta meses posteriores a enucleación y aplicación de 5-fluorouracilo.

Orthopantomography. A) Eight months after cystic decompression, the absence of DO 18 and a delimited cystic cavity with defined edges are observed. B) Control after thirty months of enucleation and application of 5-fluorouracil.

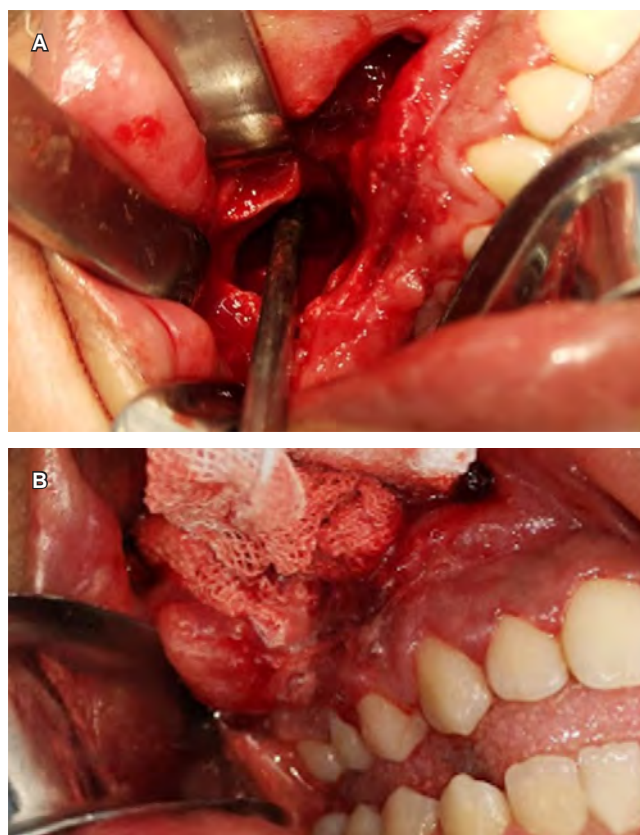


Figura 4: **A)** Toma de biopsia escisional de la lesión. **B)** Colocación de gasa embebida con 5-fluorouracilo (Efudix®).

A) Excisional biopsy of the lesion. B) Gauze placement with 5-fluorouracil (Efudix®).

bido a esto, se propuso el uso de la solución de Carnoy modificada, la cual excluía al cloroformo dentro de la preparación. En un intento por aclarar el dilema que rodea este tema de discusión a la modificación de la solución de Carnoy, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, por sus siglas en inglés) refirió que de 6,880 miembros en 2013, 56% utilizaban la solución con cloroformo y 42% con la modificación, no reportando ninguna complicación con el uso de dicha solución, por lo que en la actualidad sigue defendiéndose el uso de este compuesto.^{3,12} En otro estudio se trató a un grupo de pacientes con solución de Carnoy (n = 44) y otro grupo con solución de Carnoy modificada (n = 36) y se demostró recidiva de 10% en pacientes tratados con solución de Carnoy y de 35% con solución modificada.¹³

En el estudio realizado en el año 2016 por Forteza y su grupo hubo una recurrencia de un total de 26.8%, siendo la marsupialización la que mayor tasa de recidiva presentaba con 45.8%.¹⁴ En el artículo realizado

por Moraissi y colegas encontraron que con la enucleación sin ningún tratamiento adyuvante había una recidiva de 23.1%, con la enucleación combinada con curetaje fue de 17.4%, la enucleación con el uso de la solución de Carnoy fue de 11.5%, la enucleación combinada con la crioterapia fue de 14.5%, la marsupialización sin tratamiento adyuvante fue de 32.3%, la descompresión seguida de una enucleación fue de 14.6% y con la realización de resecciones amplias fue de 8.6%, obteniendo un total de recidivas en general de 16.6%.¹⁵ Debido a los altos porcentajes de recidiva, así como a la alta morbilidad con algunos de los tratamientos mencionados anteriormente, se ha buscado un tratamiento más conservador para este tipo de lesiones. Hoy en día, se ha propuesto una terapia dirigida, basada en el conocimiento actual de la patogénesis molecular de los queratoquistes. Estudios moleculares enfocados en la vía del gen supresor de tumores de la proteína homóloga patched (PTCH) nos han dado una terapia dirigida para los carcinomas de células basales. Se conoce que los queratoquistes se desarrollan a partir de una mutación similar a los carcinomas de células basales en el gen PTCH.

La mutación en este gen produce una activación de las vías de señalización *Smoothed* (SMO) y *Sonic Hedgehog* (SHH), resultando en un crecimiento neoplásico. De manera reciente, Rui y su equipo¹⁶ reportaron que las alteraciones en el gen SMO juegan un papel importante en el desarrollo del queratoquiste. Este descubrimiento sugiere que el antagonismo de la vía de señalización SHH puede ser un camino eficiente para el tratamiento dirigido a los queratoquistes, inhibiendo al gen SMO y suprimiendo los factores de transcripción de SHH. El medicamento antimetabolito, 5-fluorouracilo, ha demostrado que induce apoptosis inhibiendo SHH en las células del carcinoma hepatocelular, misma vía de señalización observada en el queratoquiste odontogénico, por lo cual se propone su uso tópico para el tratamiento de éste. En un estudio ambispectivo de cohorte en el tratamiento tópico de los queratoquistes con 5-fluorouracilo, en los cuales se tomó un grupo de 32 pacientes, 11 fueron tratados con 5-fluorouracilo y 21 con solución de Carnoy modificada, se demostró que no hubo recidivas con el uso de 5-fluorouracilo, además no hubo evidencia de daños locales o sistémicos.¹⁷

El 5-fluorouracilo es activado a través de un proceso enzimático triple, por la actividad catalítica secuencial de la carboxilesterasa (hígado), citidina desaminasa y timidina fosforilasa, esta cascada da como resultado la formación de 5-fluorouracilo. Éste es metabolizado adicionalmente a monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina que inhibe la timidilato sintasa (TYMS). Este último convierte el monofosfato de desoxiuridina

en timidina monofosfato, que es una molécula clave para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Además, el 5-fluorouracilo se puede incorporar directamente al ácido ribonucleico (ARN), que interfiere con la transcripción de ARN y, con menos frecuencia, en el ADN, inhibiendo su replicación. Con respecto a la dihidropirimidina deshidrogenasa (DYPD) el paso inicial consiste en el catabolismo de las pirimidinas fisiológicas, así como 5-fluorouracilo y capecitabina. Se expresa predominantemente en el hígado y desactiva más del 80% del medicamento administrado. Hasta 20% se excreta en la orina. La actividad reducida de DYPD (deficiencia de DYPD) produce un aumento de la vida media de éste y, por lo tanto, debido al aumento de concentración de 5-fluorouracilo en el organismo puede causar una toxicidad severa. La prevalencia de deficiencia parcial de DYPD es poco común, oscilando entre 3 a 5% de la población general.¹⁸

Hasta el momento no ha habido un informe de algún caso de toxicidad potencialmente mortal de un paciente que haya recibido únicamente la aplicación tópica del 5-fluorouracilo. En varios estudios anteriores de aplicación tópica del 5-fluorouracilo informan una tasa de absorción cutánea de 10%. Se estima que la aplicación de 2 g de crema de 5-fluorouracilo al 5% aplicado dos veces al día resultaría en una exposición total de 20 mg/día de 5-fluorouracilo (que se traduce en 0.33 mg/kg). Esta cantidad está muy por debajo de los 500-550 mg/kg típicos intravenosos de 5-fluorouracilo en bolo administrado para quimioterapia contra el cáncer.¹⁹ Se ha determinado que el rango terapéutico para que el 5-fluorouracilo sea seguro está comprendido en un área bajo la curva (ABC) que va de 20 a 30 mg/h/L. El ABC ha demostrado que es el parámetro de farmacocinética más estrechamente asociada con eficacia y toxicidad, y en la terapia con 5-fluorouracilo la mejor respuesta se observa en pacientes con medidas de ABC en el rango de 20-30 mg/h/L. Fuera de estos parámetros, un paciente corre el riesgo de toxicidad por estar recibiendo dosis terapéuticas subóptimas o bien, dosis tóxicas, por lo tanto, se decide realizar tratamiento utilizando el 5-fluorouracilo de manera tópica, el cual no presentó ningún tipo de efecto secundario, y, hasta el momento, evoluciona de manera satisfactoria sin la necesidad de haber realizado resecciones amplias y manteniendo de manera íntegra todas las estructuras adyacentes a la patología con una morbilidad mínima para el paciente.²⁰

CONCLUSIONES

El queratoquiste tiene una alta tasa de recidiva si éste no es tratado correctamente. En la actualidad

existen numerosas opciones de tratamiento para este tipo de patología, pero se debe buscar el tratamiento ideal dependiendo de las características individuales de cada paciente; además, hoy en día, aparte de eliminar la lesión por completo, se busca disminuir la morbilidad del paciente con dichos tratamientos, evitando procedimientos radicales y extensos. La utilización tópica del 5-fluorouracilo es una buena elección de tratamiento adyuvante debido a sus propiedades y su menor morbilidad al realizar el tratamiento.

Clinical case

Adjuvant therapy with topic 5-fluorouracil for odontogenic keratocyst, case report and literature review

Óscar Rohel Hernández-Ortega,*
Germán Malanche-Abdalá,*
Fabiola Salgado-Chavarría*

* Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Postgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.

ABSTRACT

Odontogenic keratocyst is the third most common maxillary region cyst after periapical and dentigerous cysts. It is characterized by presenting a thin epithelium. Therefore, it is hard to combat its high recurrence rate with conservative treatments and eradicate it with a simple enucleation or curettage. It occurs most frequently in the posterior mandibular area; clinically, it can cause cortical expansion and displacement of the tooth involved in the injury. Currently, different treatments have been described for these entities to reduce the morbidities created by the surgeon through the chosen treatment. 5-fluorouracil is an anti-metabolite used to treat basal cell carcinomas, inhibiting the Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. Because its molecular pathogenesis is shared with keratocysts, it has been proposed to treat them by topical application of this anti-metabolite, thanks to its lower morbidity, its null neurotoxicity, and the possibility of preserving more of the adjacent tissues compared to other treatments. A 19 years old female patient case is presented, treated with decompression, enucleation of the lesion, and topical 5-fluorouracil applying.

Keywords: Keratocyst, keratocystic odontogenic tumor, keratocyst treatment, 5-fluorouracil, topical 5-fluorouracil, odontogenic cysts.

INTRODUCTION

Odontogenic keratocyst (OKC) is a cyst of odontogenic origin characterized by a thin layer of parakeratinized squamous epithelium.¹ The term «odontogenic keratocyst» was first used by Philipson (1956), and subsequently, Browne (1970-1971) confirmed its clinical

and histological features. It was believed to be a benign but potentially aggressive and recurrent cyst.² In 2005 the World Health Organization (WHO) renamed this lesion as «keratocystic odontogenic tumor» because it was considered that its clinical behavior was more similar to that than a neoplasm, with a high recurrence rate after its simple enucleation, its histological features, and more recently to the presence of markers within the cyst. These markers consist of proliferating cell nuclear antigen, Ki67, BCE 2 sequence of the enzyme dihydrolipoyl acetyltransferase, matrix metalloproteinase 2 and 9, and p53.³

In 2017 the WHO reclassified keratocyst within the section of odontogenic cysts since there was not enough evidence to classify it as a neoplasm. While there is a sea of changes in the molecular pathogenesis of this entity, most definitions of neoplasia include the concept of autonomy, whereby it can continue to grow even if the causative agent is removed. Neoplasms cannot remit spontaneously. However, it has been widely described that keratocysts can give way after their decompression, and unexpectedly, the lining of many of the decompressed cysts appear to be histologically similar to that of the buccal mucosa.⁴

This work aims to review the treatments available for this entity, the benefits of using a conservative treatment with adjuvant therapy with 5-fluorouracil, and present a clinical case in which 5-fluorouracil was used topically for the treatment of an OKC.

CASE REPORT

A 19-year-old female patient attended the Oral and Maxillofacial Surgery Clinic (Division de Estudios de Postgrado e Investigación –DEPeI- de la UNAM) to extract her third molars, with no vital history for the treatment. The orthopantomography showed the right upper third molar (#18 D.O.) moved to the ipsilateral orbit floor, with a radiolucent zone associated with its crown that occupied the entire maxillary sinus and extended to the same side's tuberosity, measuring approximately 3.3 × 5.0 cm. The tomography (*cone beam*) revealed the close relationship between the third molar apex and the orbital floor (*Figure 1*). Initially, an exploratory puncture evidenced a yellowish content compatible with keratin. Subsequently, an incisional biopsy of the lesion was performed, and the involved third molar was removed for histopathological study. Drainage was placed using a Foley No. 18 probe, and strict hygiene was indicated (*Figure 2*).

The sample was sent to the Department of Pathology (DEPeI), and the diagnosis of odontogenic keratocyst was issued. It was decided to continue with

the decompression of the cystic cavity until it reached the optimal size for enucleation and extraction. The patient was scheduled for monthly monitoring and every four months for radiographic follow-up of the lesion. Eight months after the cystic drainage was placed, it was observed that density around the lesion had changed in the orthopantomography and a greater delimitation of the lesion, so enucleation and topical application of 5-fluorouracil was performed (*Figure 3A*). Starting with an approach through the anterior wall of the maxillary sinus, enucleation and curettage of the cystic epithelium was performed. Once the tissue was removed entirely, a gauze soaked in 5% 5-fluorouracil (Efudix®) was placed using approximately 1 g, and the patient was summoned to remove the gauze after 24 hours (*Figure 4*). After that time, the material placed at the enucleation site was removed, and the buccal mucosa was hermetically sealed.

The sample was sent for histopathological study, and the diagnosis of odontogenic keratocyst was confirmed. The patient remains in radiographic monitoring, with no signs of recurrence after three years. The lesion site is observed with adequate evolution and bone formation in the cystic cavity (*Figure 3B*). Long-term follow-up is required to confirm the success, so follow-up appointments are indicated for at least five years and radiographic control every three to four months.

DISCUSSION

OKCs account for 10 to 20% of all odontogenic cysts.¹ Radiographically they look like a radiolucent image with well-defined cortical edges. They may be unilocular or multilocular and have cortical expansion and slight inflammation.^{2,3} About 59% of keratocysts in the mandible occur in the posterior region, and 41% can be found adjacent to the teeth. In the maxillary bone case, 75.5% are located in the teeth area and 24.5% in the posterior maxillary portion. Histologically, a parakeratinized epithelium of 5 to 8 layers of cells is observed, without interpapillary ridges, with a corrugated surface, basal cells arranged in palisade, with hyperchromatic nuclei and reverse polarization.^{4,5} The presence of parakeratin is unique among other lesions, making its diagnosis more accurate.⁶ Some of these lesions' genetic alterations are mainly in tumor suppressor genes such as p16, p53, PTCH, MCC, TSLC1, LTAS2, and FHIT. However, the drosophila patched gene (PTCH1), which encodes a transmembrane receptor for Sonic Hedgehog and other Hedgehog proteins, is 'the most critical genetic alteration reported in keratocyst.'⁷

Some of the treatments for this cyst are: enucleation, curettage, wide resections, and adjuvant therapies such as cryotherapy, Carnoy's solution, modified Carnoy's solution, and more recently, topical 5-fluorouracil applying. Enucleation and curettage are traditional methods for odontogenic cysts and some tumors of the maxillary region.⁸ The recurrence rate may be from 25 to 60% with enucleation. However, when the lesion is treated with resection and safety margins of one centimeter, it can achieve 0%, being inversely proportional to the excessive increase in patient morbidity.^{3,9} Another option is the marsupialization of the cyst, which consists of suturing the cystic epithelium to the oral mucosa to replace the epithelium and its thickening to facilitate its removal. For the same purposes of marsupialization, an incision can be made, and a decompression tube placed, achieving an epithelium replacement and reducing the lesion size. However, if decompression is performed, there may be a recurrence of 10%.^{3,9} In a study carried out by Da Silva et al., they compared simple enucleation and marsupialization with enucleation after decompression of the lesion without adjuvant therapy. It reduced recurrence by 52% compared to simple enucleation. Thus, performing a «delayed» enucleation before definitive treatment is recommended.^{3,9} Diniz et al. pointed out that in lesions treated with marsupialization, there is an alteration of the PTCH1 gene mutation and the SHH signaling pathway.¹⁰

In 2014 Gao et al. concluded that in OKCs, the mean decompression at one month was 2.87 cm².¹¹ A peripheral osteotomy of the lesion of about 1-2 mm can be performed for cyst enucleation. Its disadvantage is the bigger morbidity when removing a plus of tissue in addition to cystic injury.^{3,11} For physical treatment with cryotherapy, temperatures below -20 °C must be achieved. The only available agent that can achieve these temperatures is liquid nitrogen, which reaches temperatures down to -198 °C. The technique includes enucleation of the lesion. It should be applied to the cavity until it freezes, and it should be kept that way for a minute by applying it several times and then letting it thaw. It is recommended that it be applied three times. There seems to be a recurrence of 10% approximately using this technique.

Carnoy's solution is a chemical agent applied for 5 min in the bone cavity and then washed out. It is neurotoxic and can damage the alveolar or infraorbital nerve if it is in contact for two minutes. Another drawback of Carnoy's solution is that it contains chloroform, categorized as carcinogenic by the U.S. Environmental Protection Agency, so many people

have stopped using it. Therefore, a modified Carnoy's solution was proposed, which excluded chloroform from the preparation. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons reported that of 6,880 members in 2013, 56% used the solution with chloroform and 42% with the modification, not reporting any complications; hence its use continues to be defended.^{3,12} In another study, a group of patients (n = 44) was treated with Carnoy's solution and another group (n = 36) with modified Carnoy's solution. A recurrence of 10% was demonstrated in patients treated with Carnoy's solution and 35% with modified solution.¹³

In the study carried out in 2016 by Forteza et al., there was a recurrence of 26.8%, with marsupialization being the one with the highest recurrence rate with 45.8%.¹⁴ The article by Moraissi et al. found that with enucleation alone, there was a recurrence of 23.1%; with enucleation plus curettage 17.4%; enucleation and Carnoy's solution 11.5%; enucleation with cryotherapy 14.5%; marsupialization alone 32.3%; decompression followed by enucleation 14.6%, and wide resections 8.6%, obtaining a total recurrence rate in general of 16.6%.¹⁵ Due to some of the mentioned treatments causing high recurrence and morbidity, other conservative treatments for this type of lesion have been sought. Therefore, a therapy based on current knowledge of the molecular pathogenesis of keratocysts has been recently proposed. Molecular studies focused on the patched homologous protein tumor suppressor gene (PTCH) pathway have given us a targeted therapy for basal cell carcinomas. Keratocysts are known to develop from a mutation similar to basal cell carcinomas in the PTCH gene.

The mutation in this gene produces an activation of the Smoothed (SMO) and Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathways, resulting in neoplastic growth. Recently, Rui et al.¹⁶ reported that alterations in the SMO gene play an essential role in developing keratocyst. This finding suggests that SHH signaling pathway antagonism may be an efficient conduit for treating keratocysts, inhibiting the SMO gene, and suppressing SHH transcription factors. The anti-metabolite drug 5-fluorouracil has been shown to induce apoptosis by inhibiting SHH in hepatocellular carcinoma cells, the same signaling pathway observed in odontogenic keratocyst, which is why its topical use is proposed for the treatment of the latter. In an ambispective cohort study on the treatment of keratocysts with topical 5-fluorouracil applying, in which a group of 32 patients was formed, 11 were treated with 5-fluorouracil and 21 with modified Carnoy's solution; it was found no evidence of recurrence and local or systemic damage using 5-fluorouracil.¹⁷

5-fluorouracil is activated through a triple enzymatic process by the sequential catalytic activity of carboxylesterase (liver), cytidine deaminase, and thymidine phosphorylase, this cascade results in the formation of 5-fluorouracil. 5-fluorouracil is further metabolized to 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, inhibiting thymidylate synthase (TYMS). The latter converts deoxyuridine monophosphate into thymidine monophosphate, a key molecule for deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis. In addition, 5-fluorouracil can be incorporated directly into ribonucleic acid (RNA), which interferes with RNA transcription, and, less frequently, into DNA, inhibiting its replication. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DYPD) is the initial step in the catabolism of physiological pyrimidines and 5-fluorouracil and capecitabine. It is predominantly expressed in the liver and deactivates more than 80% of the administered drug. Up to 20% is excreted in the urine. Reduced activity of DYPD (DYPD deficiency) results in an increased half-life of DYPD. The increased concentration of 5-fluorouracil in the body can cause severe toxicity. The prevalence of partial DYPD deficiency is uncommon, ranging from 3% to 5% in the general population.¹⁸

There has never been a reported case of life-threatening toxicity from a patient receiving only topical 5-fluorouracil application. Several previous studies of the topical 5-fluorouracil application report a skin absorption rate of 10%. Therefore, it is estimated that the application of 2 g of 5% 5-fluorouracil cream applied twice daily would result in a total exposure of 20 mg/day of 5-fluorouracil (which means 0.33 mg/kg). This amount is well below the typical 500-550 mg/kg i.v. bolus 5-fluorouracil administered for cancer chemotherapy.¹⁹ For the 5-fluorouracil to be safe, a therapeutic range has been determined in an area under the curve (AUC), ranging from 20 to 30 mg/h/L. AUC is the pharmacokinetic parameter most closely associated with efficacy and toxicity. As for 5-fluorouracil therapy, the best response is in patients with AUC measurements from 20 to 30 mg/h/L. Outside these parameters, the patient runs the risk of toxicity by receiving toxic or inadequate therapeutic doses, so 5-fluorouracil was topically used, without any side effects, and it evolves satisfactorily without wide resections and maintaining all the structures adjacent to the pathology with minimal morbidity for the patient entirely.²⁰

CONCLUSIONS

Keratocyst has a high recurrence rate if not treated correctly. Currently, there are multiple

treatment options for this type of pathology, but the ideal treatment depends on each patient's condition. In addition to eliminating the lesion, the goal is to reduce morbidity, avoiding radical and extensive procedures. Due to its properties and lower morbidity, topical 5-fluorouracil application is a good adjuvant treatment option.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. El-Naggar A, Chan J, Grandis JR, Takata T, Slootweg P (Eds). *Who classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon Francia: International Agency of Research on Cancer; 2017.
2. Neville B, Damm D, Allen C, Chi A. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2015.
3. Pogrel MA. The keratocystic odontogenic tumor. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2013; 25 (1): 21-30.
4. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head and Neck Pathology*. 2017; 11 (1): 68-77.
5. Slusarenko da Silva Y, Stoelinga PJW, Naclério-Homem MDG. The presentation of odontogenic keratocysts in the jaws with an emphasis on the tooth-bearing area: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019; 23 (2): 133-147.
6. Jordan RC. Histology and ultrastructural features of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003; 15 (3): 325-333.
7. Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncol*. 2009; 45 (12): 1011-1014.
8. Pogrel MA, Kahnberg K, Andersson L (Eds). *Essentials of oral and maxillofacial surgery*. John Wiley & Sons; 2014.
9. Da Silva Y, Stoelinga P, Homem M. Recurrence of nonsyndromic odontogenic keratocyst after marsupialization and delayed enucleation vs. enucleation alone: a systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019; 23 (1): 1-11.
10. Diniz MG, Borges ER, Guimaraes AL, Moreira PR, Brito JA, Gomez MV et al. PTCH1 isoforms in odontogenic keratocysts. *Oral Oncol*. 2009; 45 (3): 291-295.
11. Gao L, Wang X, Li S, Liu C, Chen C, Li J et al. Decompression as a treatment for odontogenic cystic lesions of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (2): 327-333.
12. Ecker J, Horst RT, Koslovsky D. Current role of Carnoy's solution in treating keratocystic odontogenic tumors. *J Oral Maxfac Surg*. 2016; 74 (2): 278-282.
13. Dashow JE, McHugh JB, Braun TM, Edwards SP, Helman JI, Ward BB. Significantly decreased recurrence rates in keratocystic odontogenic tumor with simple enucleation and curettage using Carnoy's versus modified Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2015; 73 (11): 2132-2135.
14. Forteza-López A, Saez-Alcaide L-M, Molinero-Mourelle P, Helm A, Paz-Hermoso V, Blanco-Jerez L, et al. Tratamiento de tumor odontogénico queratoquístico: una revisión sistemática. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2019; 41 (1): 26-32.
15. Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhatari AS, et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45 (1): 131-144.
16. Rui Z, Li-Ying P, Jia-Fei Q, Ying-Ying H, Feng C, Tie-Jun L. Smoothed gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *Head Face Med*. 2014; 10: 1-7.
17. Ledderhof NJ, Caminiti MF, Bradley G, Lam DK. Topical 5-Fluorouracil is a novel targeted therapy for the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75 (3): 514-524.
18. Papanastasiopoulus P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: Lessons of clinical practice. *Anticancer Res*. 2014; 34 (4): 1531-1536.
19. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 1999; 5 (8): 2006-2011.
20. Matus J, Aguilar J, Lara F, Herrera A, Meneces A, López M. Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 54 (3): 354-362.

Correspondencia/Correspondence:

Óscar Rohel Hernández-Ortega

E-mail: oscarrohel@hotmail.com



Leukocytoclastic vasculitis due to reactivation of virus varicella zoster. Case report

Grice Rodríguez,* Conan Laya,* María Gabriela Acosta de Camargo,[§] María I Acosta Torrealba[†]

* Master Morphology Science. Universidad de Carabobo. Venezuela.

[§] PhD in Dentistry. Universidad de Carabobo. Venezuela.

[†] MD, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Venezuela.

ABSTRACT

Vasculitis is an inflammatory process of blood vessels, which can affect vessels of different calibers causing necrosis of tissues and organs. The type of vasculitis with the highest incidence is the cutaneous one called leukocytoclastic vasculitis (LCV) through mainly by a hypersensitivity process or formation of immune complexes to different known and unknown factors. The diagnosis of LCV includes a large number of laboratory and imaging parameters aimed at ruling out systemic disease, which causes delay in starting treatment, prolongation of ischemia and increased tissue damage. The fundamental contribution of the present report case is to show the importance of timely diagnosis of skin limited small vessel LCV to apply an early therapeutic scheme that produces the least possible damage to the affected tissue. A case of a 54-year-old female patient is presented with mucosal and cutaneous manifestations of reactivation of the varicella-zoster virus as a triggering factor for LCV. An adequate protocol was proposed to diagnose through anamnesis and exhaustive physical examination that would allow guiding the paraclinical evaluation to rule out a systemic disease and to obtain a comprehensive and timely therapeutic approach with short-term resolution of the pathology.

Keywords: Leukocytoclastic vasculitis, cutaneous vasculitis, varicella zoster virus.

Vasculitis leucocitoclástica originada por reactivación de virus varicela zóster. Reporte de caso

RESUMEN

La vasculitis es un proceso inflamatorio de vasos sanguíneos que puede afectar vasos de diferentes calibres, produciendo necrosis

Received: June 2020. Accepted: September 2021.

How to cite: Rodríguez G, Laya C, Acosta CMG, Acosta TMI. Leukocytoclastic vasculitis due to reactivation of virus varicella zoster. Case report. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 233-238.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam

de tejidos y órganos; el tipo de vasculitis con mayor incidencia es la cutánea denominada vasculitis leucocitoclástica (LCV) mediada principalmente por un proceso de hipersensibilidad o formación de inmunocomplejos a diferentes factores conocidos y desconocidos. El diagnóstico de LCV incluye gran cantidad de parámetros de laboratorio e imagenológicos para descartar enfermedad sistémica, lo que ocasiona retardo en la instauración del tratamiento, prolongando la isquemia y aumentando el daño tisular. El aporte fundamental del presente reporte de caso es evidenciar la importancia del diagnóstico oportuno de LCV de pequeños vasos limitada a piel con la finalidad de aplicar un esquema terapéutico precoz que produzca el menor daño posible del tejido afectado. Se presenta el caso de paciente femenino de 54 años de edad con manifestación mucosa y cutánea de reactivación del virus varicela zóster como factor desencadenante de LCV, proponiendo un adecuado protocolo para diagnóstico, mediante una anamnesis y exploración física exhaustiva que permitió la orientación de la evaluación paraclínica guiada al descarte de enfermedad sistémica, obteniendo un abordaje terapéutico integral y oportuno con resolución de la patología a corto plazo.

Palabras clave: Vasculitis leucocitoclástica, vasculitis cutánea, virus varicela zóster.

INTRODUCTION

Vasculitis is defined as inflammation of the blood vessel wall, characterized by white blood cell invasion causing reactive damage to the wall structures and loss of tissue integrity,¹ causing deterioration and rupture with bleeding or obstruction of the flow of blood originating ischemia and distal necrosis.² This pathology encompasses a group of diseases, which have been classified based on clinical and histological data,³ being the most accepted classification the proposal at the Chapell-Hill International Council Conference in 1994, revised in 2012,⁴ mainly taking into account the size of the affected vessels⁵ (Table 1). Considering the heterogeneous nature of vasculitis and the limited knowledge of its causes, it is difficult to establish adequate subgroups, since the diagnosis does not depend on a single pathognomonic test, various criteria must be considered for its categorization.⁶ The etiological factors of vasculitis are diverse

and include infectious agents (15-20% of cases), inflammatory diseases (15-20%), medications (10-15%), malignancies (5%), and the highest percentage of cases (45-55%) without an etiological diagnosis.⁷

Skin lesions in different types of vasculitis are very common and can be the only manifestation of the disease (skin limited vasculitis) or they can form part of a systemic condition (systemic vasculitis), affecting one or more organs.⁸ According to the clinical evolution, three patterns can be observed in cutaneous vasculitis:⁹

- 1) Acute episode of spontaneous relief, which is generally associated with infectious processes or administration of medications.
- 2) Recurrent episodes of vasculitis with disease-free periods, which can be observed in patients with Henoch-Schönlein purpura and cryoglobulinemia.

- 3) Chronic course without remission of the clinical presentation of vasculitis, which occurs mainly in systemic primary vasculitis.⁹

The timing of the episode of cutaneous vasculitis is highly variable, it can take from one week to 318 months, with an average duration of 28 months, only suffering from a systemic condition. Only 20% of patients suffer from systemic affection and less than 7% experience fatal condition.⁸

Leukocytoclastic vasculitis (LCV) is the most frequent type of cutaneous vasculitis in clinical practice,¹⁰ also known as leukocytoclastic angitis or hypersensitivity vasculitis or necrotizing cutaneous venulitis.¹¹ It affects the small vessels (capillaries, arterioles, and venules less than 50 microns), it is seen in women and men, and can occur at any age.

Table 1: Skin involvement status by category of vasculitis and disease.

CHCC2012 vasculitis category, name	Skin involvement status	
	Cutaneous component of systemic vasculitis	Limited or dominant skin variant
Large vessel vasculitis		
Takayasu arteritis	No	No
Giant cell arteritis	Rare	No
Medium vessel vasculitis	Yes	Yes
Polyarteritis nodosa	Yes	Yes
Kawasaki disease	No	No
Small vessel vasculitis		
Microscopic polyangiitis	Yes	Yes
Granulomatosis with polyangiitis	Yes	Yes
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Yes	Yes
Anti-glomerular basement membrane disease	No	No
Cryoglobulinemic vasculitis	Yes	Yes
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein)	Yes	Yes
Urticarial hypocomplementemic vasculitis (anti-C1q vasculitis)	Yes	Yes
Variable vessel vasculitis		
Behçet's disease	Yes	Yes
Cogan's syndrome	Rare	No
Vasculitis associated with systemic disease		
SLE, rheumatoid vasculitis, sarcoid vasculitis, etc.	Yes	Yes
Vasculitis associated with probable etiology		
Drugs, infections, sepsis, autoimmune diseases, etc.	Yes	Yes
Cutaneous SOV (not included in CHCC2012)		
IgM/IgG vasculitis	No (not observed yet)	Yes (as SOV)
Nodular vasculitis (erythema induratum of Bazin)	No	Yes (as SOV)
Nodular vasculitis (Bazin's indurated erythema)		
Erythema elevatum et diutinum	No	Yes (as SOV)
Hypergammaglobulinemic macular vasculitis	No	Yes (as SOV)
Normocomplementemic urticarial vasculitis	No	Yes (as SOV)

CHCC2012 = 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides; SLE = systemic lupus erythematosus; SOV = single-organ vasculitis.

The etiopathogenesis is complex because multiple causes have been reported and pathophysiological mechanisms are involved,¹² being the most known, but not the only one, the hypersensitivity type III or mediated by immunocomplex.¹³ In the latter, the endogenous or exogenous antigen deposits on the endothelium are recognized by the antibodies, activating the complement cascade (C3, C4 and C5a), chemokine deposits cause chemotaxis mainly of neutrophils, phagocytose the antigen-antibody complex and cause vascular damage from lysosome enzyme release.⁵ Furthermore, the release of IL1 and TNF- α favors the expression of P-selectin, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 that bind to the Sialil Lewis, LFA-1, MAC1, and VLA4 proteins allowing the cellular passage of intravascular to extravascular or diapedesis.¹⁴ LCV is clinically manifested as livedo reticularis and purpuric lesions¹⁵ that generally measure from 0.3 to 0.6 cm in diameter can fuse and form extensive areas of skin involvement with devitalized tissue and risk of superinfection. Sometimes erythematous papules, vesicles, bullae, pustules, ulcers, accompany these purpuric lesions or ring-shaped plaques found on the lower extremities or in declining areas.⁸ The subclassification of the pathology proposed in 2014 (*Table 2*) allows a greater approximation of the diagnosis, according to its histopathology.¹²

Related to the diagnosis of LCV, it is usually late, the response to treatment is variable, obtaining in most cases resolution in weeks or months, and in very few cases (10%), the patients experience recurrent or chronic disease.¹⁶ For this reason, the evaluation requires a complete anamnesis focused on the background of chronic inflammatory diseases, administration of new drugs or recent infections,⁵ excluding clinically obvious causes of vasculitis of other organs or systemic vasculitis, such as respiratory distress, cough, hemoptysis, hypertension, edema, weakness, paraesthesia, abdominal pain, diarrhea, bloody stools, arthralgia, fever.¹⁷ Laboratory data include a complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, renal function tests, cryoglobulins, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), C3 and C4 complement level, rheumatoid factor, blood culture, antibodies to hepatitis B and C viruses, protein electrophoresis.¹⁵ Also imaging tests such as chest X-ray, paranasal sinus radiography, abdominal echo-sonogram, computed tomography, magnetic resonance imaging, angiography, etc., should be performed when the indications of some affected organs require it.¹⁷ The microscopic study or biopsy of the tissue is essential, characterized by fibrinoid-like necrosis, endothelial damage, invasion of

Table 2: Summary of subtypes and etiologies of leukocytoclastic vasculitis.¹²

Subtype	n (%)
Palpable purpura (predominant) CSVV (N = 38)	
Idiopathic	29 (76.0)
ACTD ^a	2 (5.0)
Infection ^b	6 (16.0)
Drug reaction ^c	1 (3.0)
IgA vasculitis (N = 25)	
Idiopathic	24 (96.0)
Infection ^d	1 (4.0)
ANCA-associated vasculitis (N = 8)	
Microscopic polyangiitis	1 (12.5)
Granulomatosis with polyangiitis	2 (25.0)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	2 (25.0)
p-ANCA, NOS	2 (25.0)
c-ANCA, NOS	1 (12.5)
Cryoglobulinemic vasculitis (N = 3)	
ACTD ^e	1 (33.0)
Infection ^f	2 (67.0)
Urticaria like infection	
Urticarial vasculitis (N = 10)	
Normocomplementemic	8 (80.0) ^g
Idiopathic	6 (75.0)
Infection ^h	1 (12.5)
Drug reaction ⁱ	1 (12.5)
Hypocomplementemic	2 (20.0)
ACTD ^j	2 (100.0)

ACTD = autoimmune connective tissue disease; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; c-ANCA = cytoplasmic ANCA; CSVV = cutaneous small-vessel vasculitis; NOS = not otherwise specified; p-ANCA = perinuclear ANCA. ^aSjögren syndrome and systemic lupus erythematosus in one patient each. ^bHepatitis C in two patients and hepatitis B and C, parvovirus, pneumonia, and streptococcal infection in one patient each. ^cAmoxicillin. ^dStreptococcal infection. ^eRheumatoid arthritis. ^fHepatitis C. ^gComplements were not checked in two patients. ^hHepatitis C. ⁱEpoetin alfa. ^jSystemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease in one patient.

neutrophils in the vascular walls, nuclear fragments of neutrophils (leukocytoclasia), extravasation of erythrocytes, and monoclonal inflammatory infiltrate with a predominance of neutrophils and eosinophils in acute processes.⁵ There is no specific therapeutic scheme, it includes elimination or treatment of the triggering factor (if present), rest with elevation of the lower limbs, cold compresses, antihistamines (in mild VCL), NSAIDs, hemorrhagic agents, antimalarial agents, sulfones, colchicine, glucocorticoids, cyclophosphamide, chlorambucil, azathioprine, methotrexate, cyclosporine, monoclonal antibodies, immunoglobulins, plasmapheresis, depending on the type of vasculitis.^{5,17}

LCV triggered by the varicella-zoster virus (VZV) has been reported in low frequency. This virus is

establishes itself in the cranial, spinal, and autonomic ganglia. It and replicates almost exclusively in human cells and tissues due to superficial receptors on cells for the anchorage of viral proteins,¹⁸ causing, either by primary infection or by reactivation, a wide range of diseases such as herpes zoster, postherpetic neuralgia, vasculopathy, myelopathy, retinal necrosis, cerebellitis and non-herpes zoster.¹⁹ Its reactivation and complications are frequently associated with immunosuppression situations, within them in the inflammatory action that compromises small and medium vessels through immune-mediated pathophysiological mechanisms with inflammatory lesions.¹⁸

CASE REPORT

A 54-year-old female patient was referred to the Oral Pathology Clinic for consultation. She had severe pain in the lateral zone of the right palate for five days, pruritic lesions on the skin of the lower limbs and abdomen dated 10 days, some of them beginning as small macular lesions which evolve in size and number, transforming into ulceration, she presented a concomitant episode of anxiety, without medication. The patient signed the corresponding informed consent.

Background: lesions due to reactivation of the varicella-zoster virus three years ago, hypothyroidism for five years complying with the scheme with levothyroxine 50 mg/day. Standard vital signs. On intraoral physical examination, she presented punctate ulceration on an erythematous base in the right lateral palatal mucosa adjacent to the teeth 24 (*Figure 1A*). Extraoral observation showed, multiple erythematous lesions (dermatomes) were evident, located in the lower-left hypogastric region (*Figure 1B*), and the rest disseminated in the lower limbs, one of them

accompanied by centrally distributed vesicles, located in the right anterior femoral region (*Figure 1C and 1D*).

A presumptive diagnosis of skin-limited leukocytoclastic vasculitis was made due to reactivation of the varicella-zoster virus to detect signs or symptoms that suggested the involvement of other organs. The modified laboratory protocol²⁰ was indicated, obtaining standard values in complete hematology, blood chemistry (glycemia, cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, ALT/AST, bilirubin). PT, PTT, urinalysis, coprology (fecal occult blood), serum IgA, antinuclear antibodies (ANA), and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). An incisional skin punch biopsy was performed, hematoxylin and eosin staining, confirming the clinical diagnosis by reporting polymorph nuclear perivascular inflammatory infiltrate with a predominance of neutrophils, nuclear debris, fibrinoid necrosis, extravasated red blood cells, and focal epidermal necrosis. The therapeutic approach consisted of oral prednisolone (20 mg/day for 15 days; 10 mg/day for 10 days; 5 mg/day for 5 days). In addition, long-acting acyclovir (Acyclovir AP 1 g/12 hours for 30 days), ibuprofen (400 mg/every 8 hours for three days), alprazolam (0.5 mg tablets/inter-daily x 30 days), chlorhexidine gluconate (Peridont®) 0.12% + benzylamine 15% (mouthwash three times a day for seven days), iodopovidone spray. Favorable evolution was observed when all the lesions were resolved in the short term (*Figure 2A-2C*). After 10 months, post-inflammatory hyperpigmentation is observed (*Figure 2D*).

DISCUSSION

Among small vessel vasculitis, leukocytoclastic vasculitis is the one reported with the highest incidence. Occasionally, its diagnosis has become a challenge for the clinician, considering that in most

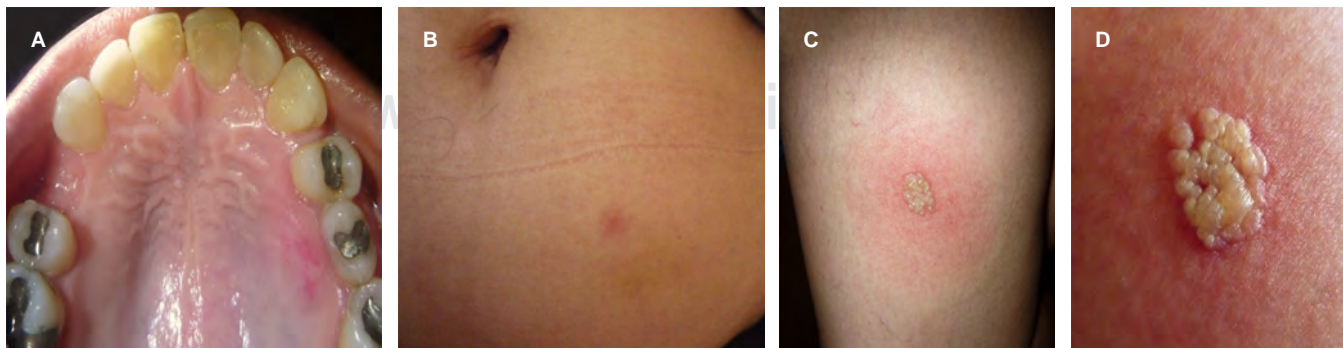


Figure 1: A) Herpes zoster virus reactivation erythema palatal mucosa. B) Reactivation of herpes zoster, dermatome in the abdominal region. C) Reactivation of herpes zoster, dermatome in femoral region. D) Dermatome and vesicles in femoral region.

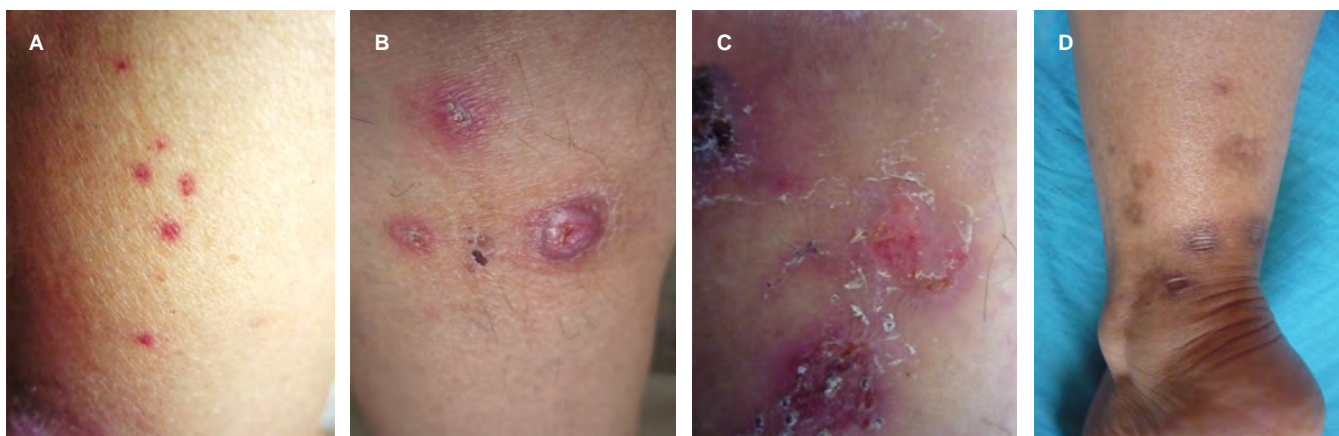


Figure 2: **A)** LCV (purples) posterior region of the right lower limb. **B)** LCV (ulcers) posterior region of the left lower limb. **C)** Resolution after treatment in the region of the left lower limb. **D)** Post-inflammatory hyperpigmentation of the left lower extremity.

cases no associated factor (idiopathic) is known. The parameters used to categorize the LCV may overlap according to different authors, so its treatment must be individualized according to the type of injury, cause, local or systemic condition, and the severity of the episode.²¹ Suspicious symptoms of systemic vasculitis include fever, sweating, asthenia, weight loss, arthralgia, and myalgia; although these symptoms may be nonspecific, their absence does not rule out systemic vasculitis,²² which requires their inclusion as a diagnostic possibility.

Pharmacological etiology of LCV is performed by exclusion, since it is presumed that some drugs act as haptens, among many drugs, the famciclovir is one of them.¹³ When ruling out the drug cause, viral infections should be considered as a trigger, especially if there is no other apparent factor,²³ even when the infection is not clinically tangible. The spread of the varicella-zoster virus is a complication of variable frequency with high morbidity that requires rapid management based on high clinical suspicion.¹⁸ Treatment must anticipate complications by starting a specific and early program. Acyclovir in full dose seems to be the most effective agent,¹⁹ so in LCV caused by this virus (as is the case presented), the therapeutic approach involves acyclovir as an essential element since by attenuating the triggering factor, it inhibits replication and minimizes the potentiation capacity of the viral microorganism, due to steroid therapy.

Most of the authors indicate mild antihistamines and NSAIDs as pharmacological treatment of LCV.⁵ However, it is extremely important to ensure the cessation of the very short-term vascular damage provided by steroids. In vasculitis processes, due to its multiple etiological factors, a long time is consumed

between the onset of the disease and establishing the therapeutic scheme due to the variety of complementary parameters that must be obtained on many occasions, which can affect more blood vessels aggravating the manifestation of pathology. For this reason, it is considered of utmost importance to carry out an accelerated diagnostic protocol and establish the therapeutic scheme as soon as possible.

In the exposed case, despite the clinical reactivation by the varicella-zoster virus, which allowed a diagnostic guide, an interdisciplinary approach was performed, ruling out systemic factors throughout the clinic and laboratory, applying a simplified protocol, and establishing therapeutics as soon as possible to avoid the appearance of more lesions than the existing ones. Taking into consideration that the manifestations of cutaneous vasculitis can be the first sign of a generalized disease, it should not be considered as limited without evaluating its evolution for at least six months, since other signs that suggest systemic pathology could develop.¹ In the evaluation of the case 10 months after treatment, no other signs were found, maintaining a diagnosis of leukocytoclastic vasculitis due to infection.

A palate biopsy was not performed because herpes lesions in this area are characteristic, as are herpes zoster virus lesions, which have their clinical manifestations and a clinical diagnosis is made. A professional with clinical experience can quickly diagnose them. Along with the erythematous lesions by herpes zoster virus and with the patient's history, spots or macules are seen in contrast, which indicates that there was spontaneous blood extravasation, without associated factors. These macules turned into ulcerated lesions, which is characteristic of vasculitis

processes, where blood extravasation occurs first when there is a rupture of the vessels, then there is necrosis, and then the ulcer is seen. Finally, it is important for the diagnosis, to establish the relationship with the initial pathology due to the herpes zoster virus that triggered the vasculitis process.

CONCLUSION

Leukocytoclastic vasculitis is the most common cutaneous vasculitis. Its causes can be multiple, and it can be idiopathic, so diagnosis can become a challenge for the clinician and treatment must be individualized according to the patient. The time that elapses between diagnosis and the establishment of the therapeutic scheme should be as short as possible, to avoid further damage to affected tissues. In the case of skin-limited small vessel LCV in which the etiological factor can be quickly identified, initiating adequate therapy early, the prognosis is quite favorable with short-term resolution. It is extremely important to take into account the medicinal and infectious factors through a correct anamnesis and a thorough physical examination, accompanied by an adequate laboratory protocol that can guide the diagnosis of the type of vasculitis for the timely initiation of treatment.

REFERENCES

- Arévalo Suarez MC, Ruíz Rojas LA, Peña Subiabre C. Vasculitis clasificación y diagnóstico. *Dermatol Venez*. 2014; 52 (2): 7-13.
- Gutiérrez MI, Grana D, Dufrechou C. Vasculitis paraneoplásica. Presentación de 2 casos clínicos. *Arch. Med Int*. 2014; 36 (1): 29-32.
- Ramirez GA, Weyand C, Vaglio A, Manfredi AA. Editorial: vascular inflammation in systemic autoimmunity. *Front Immunol*. 2016; 7: 471.
- Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA et al. Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (2): 171-184.
- Hernández-López A, Panigua-Tapia M, Cortés-Rojo C, Rodríguez-Orozco AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Med Int Mex*. 2019; 35 (2): 251-267.
- Camacho Lovillo MS, Lirola Cruz MJ. Púrpura de Shönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. *Pediatr Integral*. 2017; 21 (3): 183-195.
- Diplomatico M, Gicchino MF, Ametrano O, Marzuillo P, Olivieri AN. A case of urticarial vasculitis in a female patient with lupus: Mycoplasma pneumoniae infection or lupus reactivation? *Rheumatol Int*. 2017; 37 (5): 837-840.
- Meza-Ayala CM, Dehesa-López E, Ruelas-Perea AG et al. Vasculitis leucocitoclástica: un reto diagnóstico para el médico internista. *Med Int Mex*. 2015; 31 (1): 113-118.
- Carlson JA, Bernard NG, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol*. 2005; 27 (6): 524-528.
- Moreno Martínez MJ, Palma Sánchez D, Peñas Martínez E, Haro Martínez A, Mayor González M. Vasculitis leucocitoclástica e infección. A propósito de un caso. *Reumatol Clin*. 2017; 13 (5): 297-298.
- Liste Rodríguez S, Chamizo Cabrera MG, Paz Enrique LE, Hernández Alfonso EA. Vasculitis leucocitoclástica. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2013; 30 (4): 415-420.
- Arora A, Wetter DA, González-Santiago TM, Davis MDP, Lohse CM. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (11): 1515-1524.
- Te CC, Le V, Allee M. Famciclovir-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 (9): 1323-1326.
- Ting TV. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61 (2): 321-346.
- Einhorn J, Levis JT. Dermatologic diagnosis: leukocytoclastic vasculitis. *Perm J*. 2015; 19 (3): 77-78.
- Loricela J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicina (Baltimore)*. 2013; 92 (6): 331-343.
- Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome-diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med*. 2017; 18 (2): 72-78.
- Suárez Santisteban MA, García-Bernalt Funes MV, Mora Mora M, Novillo Santano RA, Rangel Hidalgo G, Cebrián C. Varicela herpes zóster: complicación en una vasculitis ANCA positiva. *Nefrología*. 2011; 31 (5): 616-618.
- Salamano R, Lewin S. Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producida por la familia herpes. *Arch Med Interna*. 2011; 33 (3): 49-58.
- Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Flores-Suárez L et al. Etiología de las vasculitis cutáneas: utilidad de una aproximación sistémica. *Gac Med Mex*. 2018; 154 (1): 62-67.
- Aria AB, Chen L, Glass WF, Lahoti A, Chon SY. Leukocytoclastic vasculitis with late-onset Henoch-Schönlein purpura after trifluridine/tipiracil treatment. *Dermatol Online J*. 2018; 24 (10): 13030/qt75g3b1kv.
- Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Cid Xutglá MC. Protocolo diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Medicine*. 2017; 12 (29): 1739-1743.
- Pires M, Sousa M, Montez A, Juliao I. Vasculite leucocitoclástica e infecção crónica por hepatite B. *Galicla Clin*. 2014; 75 (1): 25-27.

Conflict of interests: The authors declare there is not conflict of interests.

Correspondence:

María Gabriela Acosta de Camargo

E-mail: macosta@uc.edu.ve



Beneficios y complicaciones de la cirugía implantológica guiada en paciente desdentado total, reporte de caso

David Torres-Ibieta,* Gustavo Mazzey,* Roberto Hernández*

* Postítulo implantología quirúrgico-protésico, Facultad de Odontología, Universidad San Sebastián sede Santiago.

RESUMEN

La cirugía implantológica guiada asistida por computador (CIGAPC) ha tenido un avance considerable en los últimos años, generando un aumento explosivo en el uso de esta herramienta. Se han desarrollado diferentes sistemas para la planificación y ejecución de cirugías en pacientes desdentados parciales y totales. Una cantidad considerable de estudios han reportado los beneficios y complicaciones asociados a este procedimiento. Se reportan beneficios en el paciente, asociados a un mejor postoperatorio, disminución del tiempo quirúrgico, entre otros. Diversos autores describen complicaciones asociadas como el asentamiento de la guía, posición implantaria entre otros. Se recomienda mantener 2 mm de seguridad para la posición de los implantes planificados.

Palabras clave: Cirugía implantológica guiada, implantes dentales, complicaciones, paciente edéntulo.

INTRODUCCIÓN

La rehabilitación mediante prótesis implanto asistida del paciente edéntulo total se considera altamente predecible y exitosa. Debido al avance y desarrollo de nuevas tecnologías como imágenes en tres dimensiones (CAI), diseño asistido por computador (CAD), manufactura asistida por computador (CAM) y escáner intraorales, la cirugía implantológica guiada asistida por computador (CIGAPC) se ha vuelto una realidad.¹⁻⁴

La CIGAPC permite posicionar los implantes dentales (ID) planificados, protésicamente guiados mediante un programa computacional al sitio quirúrgico de-

seado.^{2,4,5} El desarrollo de esta alternativa terapéutica ha traído consigo una variedad de ventajas relacionadas con el paciente y el clínico, así como desventajas y complicaciones derivadas de la planificación y ejecución de una correcta CIGAPC.^{1,5-8}

A continuación, se presenta un reporte de caso desarrollado en el Postítulo de Implantología Quirúrgico Protésico de la Facultad de Odontología de la Universidad San Sebastián sede Santiago donde se evidencian las ventajas y desventajas de la CIGAPC en pacientes desdentados totales.

REPORTE DE CASO

Mujer chilena de 65 años, derivada de una consulta particular al Postítulo de Implantología Quirúrgico Protésico de la Universidad San Sebastián, sede Santiago de Chile, por necesidad de tratamiento rehabilitador multidisciplinario.

A la anamnesis la paciente refirió padecer hipertensión arterial controlada con losartán 50 mg comprimidos (una toma diaria). Al examen clínico se observó que era portadora de una prótesis parcial removible, superior, acrílica, desadaptada y con problemas de retención y estabilidad (*Figura 1*); edentulismo parcial inferior; presencia de caries y periodontitis III, B. Se planificó la realización de una prótesis tipo híbrida superior implanto-asistida, con CIGAPC. La fase diagnóstica consistió en la evaluación y obtención de datos clínicos del paciente mediante fotografías intraorales y extraorales, toma de modelos de estudio y montaje en articulador para confección de prótesis total removible superior (PTRS) y prótesis parcial removible inferior (PPRI). Se realizó la PTRS y PPRI buscando obtener un correcto posicionamiento 3D de la mandíbula mediante parámetros estéticos, fonéticos y estabilización oclusal para la posterior planificación de los ID, para esto se realizaron tres pruebas de enfilado con selección dentaria utilizando biotipología del paciente. Se utilizó la mar-

Recibido: Agosto 2020. Aceptado: Septiembre 2021

Citar como: Torres-Ibieta D, Mazzey G, Hernández R. Beneficios y complicaciones de la cirugía implantológica guiada en paciente desdentado total, reporte de caso. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 239-246.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ca Marché y su cartilla y mostrario de color para este procedimiento (Figura 1).

Una vez que se confeccionó y se colocó la prótesis, se generó un duplicado protésico con sulfato de bario para la posterior obtención de la tomografía pertinente para la planificación de la CIGAPC. En este punto, con el duplicado de la prótesis, se realizó una impresión con polivinilsiloxano en consistencia mediana (3M[®]) aplicando previamente adhesivo para cubeta (3M[®]) en el duplicado. Se tomó la impresión a mordida cerrada imitando la técnica de impresión miofuncional e inmediatamente, una vez polimerizado el material de impresión, se realizó el examen tomográfico con el duplicado instalado en boca. Al finalizar el examen radiográfico, se retiró la impresión de la boca e inmediatamente se realizó un vaciado con yeso piedra. Cabe mencionar la importancia de generar un buen zócalo al realizar el vaciado (Figura 2A).

El vaciado realizado sobre el duplicado de la prótesis con la impresión de silicona se analizó en un escáner de mesa (Straumann[®] Serie 7) para la obtención de un modelo STL (Standard Triangulate Language) y posterior a eso se retiró la impresión del duplicado del modelo de yeso, para obtener un nuevo STL del modelo desdentado de nuestro paciente (Figura 2A). Esto para la realización del procedimiento conocido como trifusión,⁵ donde se busca mediante un software computacional unir los datos de la tomografía, el STL con el duplicado, y el STL sin el duplicado. Con estos datos se pueden obtener las referencias de tejidos duros, protésica y de tejidos blandos respectivamente. Al obtener todos los archivos, se realizó la trifusión en el Software de planificación (CoDiagnostix Straumann[®]).

Se generó la unión entre el archivo DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine) y el STL con prótesis, para posteriormente realizar la unión entre el STL sin prótesis con los dos anteriores. Es de gran importancia para lograr una correcta unión que en el zócalo generado con yeso, se realicen perforaciones que permitan poder unir ambos archivos utilizando estas referencias. Los puntos de resina compuesta que se observan en el duplicado también se realizaron para facilitar la unión entre el archivo DICOM y este STL (Figura 2B).

Con la trifusión de los archivos completada, se procedió a realizar la planificación quirúrgica para determinar la posición tridimensional de los ID utilizando la referencia protésica ya disponible en la planificación digital y las referencias biológicas disponibles en el archivo DICOM. Se planificó la instalación de 6 ID (Neodent[®] Grand Morse Acqua), Drive en posición de 1.6 (3.5 × 10 mm), 1.4 (3.5 × 8 mm), 1.2 (3.5 × 10 mm), 2.2 (3.5 × 10 mm), 2.4 (3.5 × 8 mm), 2.6 (3.5 × 10 mm) (Figura 2B). Una vez determinada la posición implantaria de cada uno de nuestros ID, se diseñó la guía quirúrgica (GQ) con anclaje a través de pines de fijación (Neodent[®]) y se procedió a imprimir la guía con una resina biocompatible (Shera SG) mediante una impresora 3D (Sprinray[®] S100) (Figura 2B).

Con la GQ diseñada se citó al paciente para realizar una prueba de ajuste y asentamiento, confirmando la correcta posición y adaptación de ésta. En la cirugía se procedió a instalar la GQ mediante los pines de fijación anestesiando la entrada de éstos con técnica infiltrativa, una vez posicionada la guía se anestesió la entrada de cada anillo donde se instalaron los ID, con la misma técnica. Se procedió a realizar la remoción

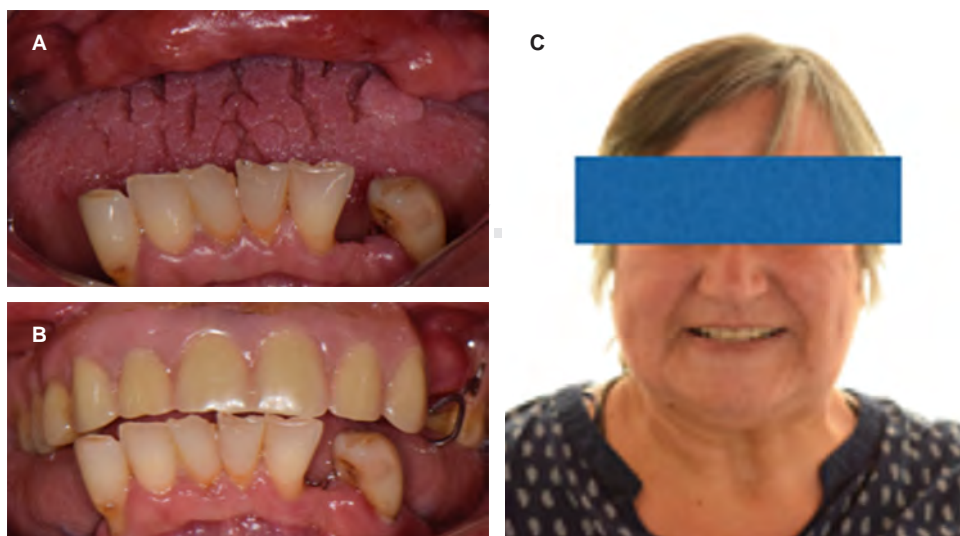


Figura 1:

Secuencia estado inicial, enfilado según parámetros estéticos. **A)** Fotografía intraoral sin la prótesis dental. **B)** Fotografía intraoral con la prótesis dental. **C)** Fotografía extraoral.

*Initial condition (sequence), aligned according to aesthetic parameters. **A)** Intraoral photograph no dental prosthesis. **B)** Intraoral photograph with dental prosthesis. **C)** Extraoral photograph.*

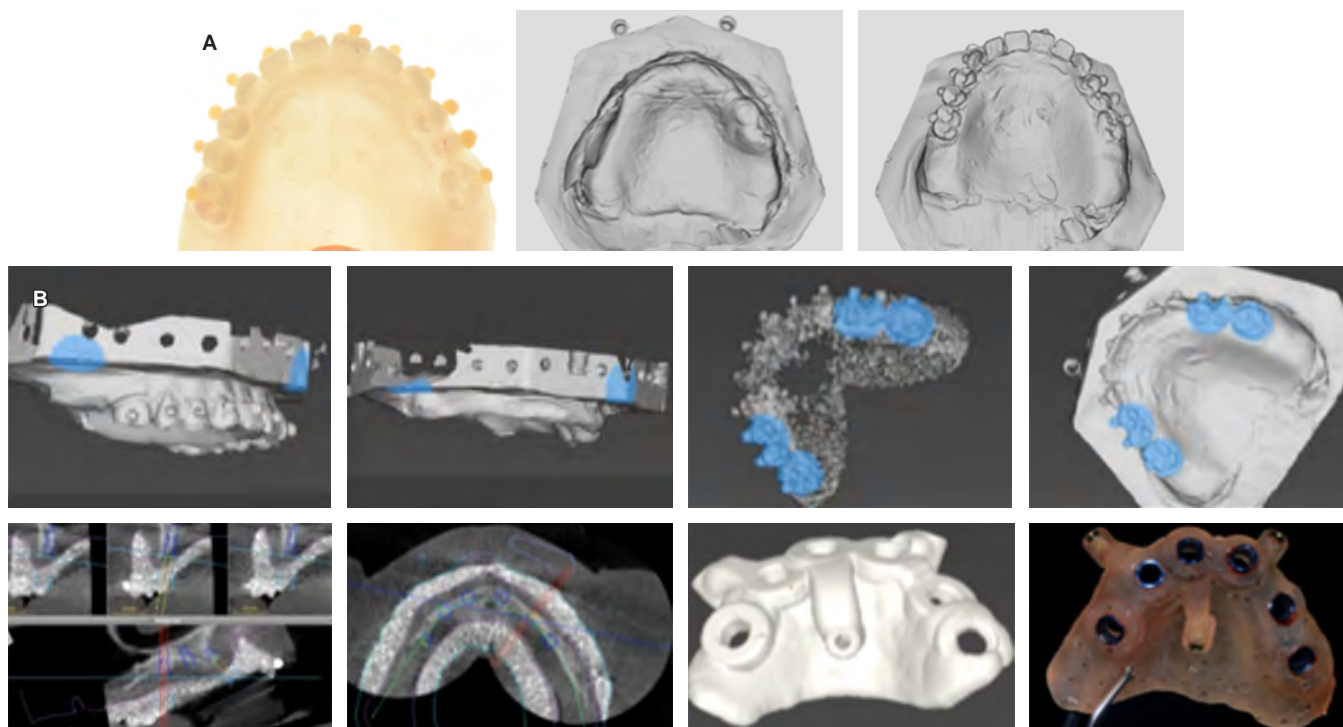


Figura 2: **A)** Secuencia duplicado en sulfato de bario, STL con y sin prótesis (tres imágenes). **B)** Secuencia de CAD y CAM de guía quirúrgica estricta (ocho imágenes).

A) The barium sulfate duplicate (sequence). STL with and without a prosthesis (three images). **B)** CAD and CAM sequence of strict surgical guide (eight images).

del tejido blando mediante el uso de un Tissue Punch incorporado en el Kit de cirugía guiada Neodent® y a continuación se realizó el protocolo de fresado correspondiente para cada ID utilizando los reductores pertinentes incorporados en el Kit de cirugía Guiada Neodent® (Figura 3A).

Una vez instalados los ID, se retiró la GQ para realizar un colgajo de espesor total debido a la necesidad de realizar aumento de tejido óseo horizontal dadas las condiciones biológicas del sitio quirúrgico. Al momento de realizar el colgajo mucoperióstico se puede observar la posición de un ID prácticamente en tejido blando (Figura 3B). El aumento óseo fue realizado con injerto óseo tipo aloinjerto (Maxgraft, Botiss) y membrana colágena reabsorbible (Jason, Botiss). Debido a la gran cirugía de regeneración ósea, los ID se dejaron sumergidos con tapas de cierre y se instalaron cuatro miniimplantes (Mini Plus Cowell Medi) para estabilizar la prótesis total de la paciente (Figura 3C).

Después de 10 meses, la neoformación de tejido óseo y la osteointegración de los ID es estable por lo que se procedió a realizar la cirugía de conexión de estos (Figura 4A). Después de tres semanas se

realizó la instalación de minipilares cónicos (Neodent GM) rectos y angulados según las necesidades protésicas, esto para una correcta cicatrización de los tejidos blandos. Se procedió a tomar impresión con técnica de cubeta multifuncional, aprovechando el mismo duplicado de sulfato de bario previamente realizado para la planificación quirúrgica digital. Se realizaron estampados de acetato para poder marcar la salida de los implantes y facilitar la perforación de la cubeta multifuncional. Se instalaron cilindros temporales de titanio (Neodent® GM) y se tomó la impresión correspondiente. La barra fue diseñada y fresada en un laboratorio digital (Cerolab, Chile) (Figura 4A). Se probó la barra obteniendo un adecuado ajuste y se instaló la rehabilitación definitiva con torque definitivo (Figura 4B).

DISCUSIÓN

Las ventajas asociadas a la CG son bien conocidas y mencionadas por diversos autores,^{1,5,6,8} que incluyen la correcta posición tridimensional de los implantes, disminución del tiempo quirúrgico, mejor

postoperatorio para el paciente, entre otras. Sin embargo, también existen desventajas y complicaciones asociadas a este procedimiento que han sido bien documentadas,^{1,6} como la errónea posición 3D de implantes cuando existe una acumulación de errores procedimentales, aun mayor cuando se realizan guías mucosoportadas y no dentosoportadas, sensibilidad técnica, costos, tiempo de planificación, dificultad en la fijación de la guía, entre otras.

Moraschini y colaboradores mencionan en su revisión sistemática de literatura la presencia de complicaciones quirúrgicas, postoperatorias y protésicas asociadas a la CIG en arcos completos. Las complicaciones quirúrgicas más prevalentes son la dificultad de instalar la GQ con buena adaptación al momento de la cirugía y fenestraciones de ID en el acto quirúrgico.⁹ Por otro lado, Laleman y su grupo describen las complicaciones como tempranas y fallas en la CIG, medidas desde el momento de la cirugía y hasta dos semanas después de ésta.¹ Las complicaciones más frecuentes encontradas fueron fractura de la GQ, dificultad en la estabilización de la GQ, además se ha reportado la dificultad de conseguir una adecuada estabilidad primaria. De igual manera se reportan buenas tasas de supervivencia de ID en pacientes desdentados totales utilizando CIG, aunado a una alta aceptación por parte de los pacientes en términos de dolor e inflamación postoperatoria.¹

D'Haese y colaboradores concluyen que la tasa de supervivencia de ID utilizando CIG oscila entre el 91

y 100%. Referente a la precisión de la cirugía guiada, D'Haese plantea mantener 2 milímetros de margen de seguridad en todas las direcciones (vesíbulo-lingual o palatino, mesiodistal, apico-coronal).⁵ Mientras que Schneider y su equipo reportan una incidencia de 9.1% de complicaciones asociadas al uso de CIG, donde las más frecuentes son fractura de la GQ, dificultad en el asentamiento de la GQ, pérdida temprana de ID debido a la falta de estabilidad primaria.⁷

Moon y colaboradores demostraron la diferencia de implantes planificados e instalados mediante CIG, aunque ésta no significó complicaciones para el tratamiento en los pacientes.¹⁰

CONCLUSIONES

La CIGAPC es una alternativa terapéutica viable para la instalación de ID, y trae consigo diversos beneficios asociados a la tolerancia y experiencia del paciente en este procedimiento. Se considera un procedimiento mínimamente invasivo (no obstante, cirugía guiada no es sinónimo de cirugía sin colgajo). Junto con esto, se ha demostrado que existen complicaciones asociadas a este procedimiento entre las que se encuentran la alteración posicional de los ID planificados versus los ID instalados, fracturas de GQ, dificultad en la obtención de estabilidad primaria entre otras. Se sugiere mantener un margen de seguridad de 2 mm en las distintas dimen-

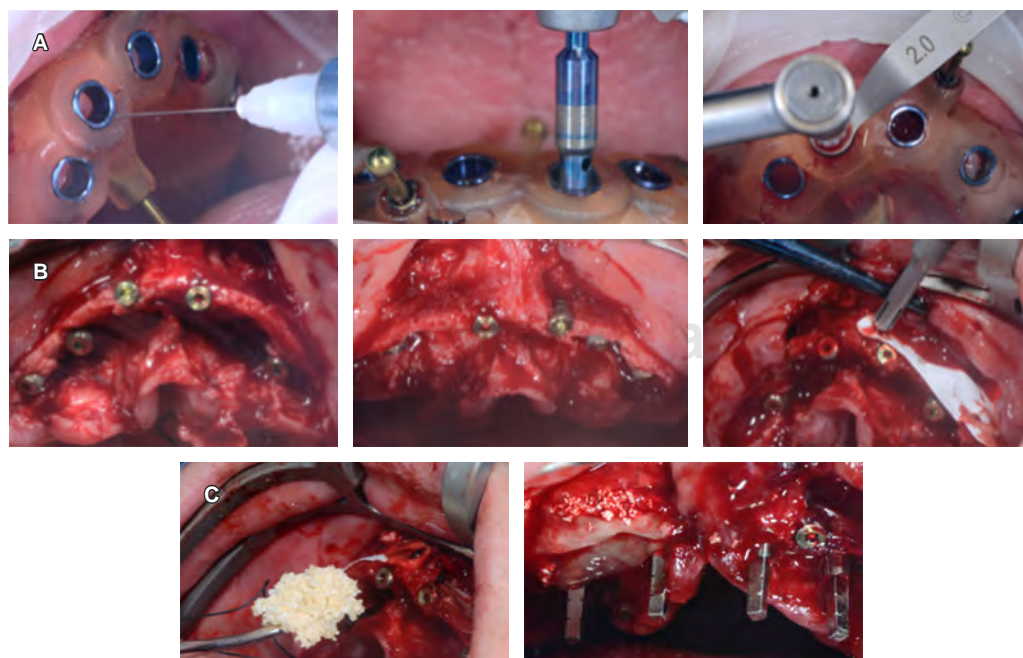


Figura 3:

A) Secuencia quirúrgica de fresado e instalación de implantes dentales (tres imágenes). **B y C)** Secuencia de la cirugía de aumento de reborde alveolar (cinco imágenes).

A) Surgical sequence of drilling and installation of dental implants (three images). **B and C)** Sequence of alveolar ridge augmentation surgery (five images).



Figura 4:

A) Secuencia de rehabilitación del paciente.
B) Rehabilitación final.

A) Patient's rehabilitation sequence. **B)** Final rehabilitation.

siones espaciales de nuestro campo quirúrgico. Por último, se debe probar la GQ antes del procedimiento para asegurar su correcto asentamiento, debido a que la precisión de esta técnica depende de la acumulación de errores que se generen desde la etapa de obtención de archivos hasta la ejecución en la misma cirugía.

El uso de la trifusión como método de planificación digital para este tipo de casos es un procedimiento que disminuye la tasa de errores en CIGAPC, especialmente en lo que respecta al asentamiento de la GQ; sin embargo, se deben continuar realizando estudios científicos que apunten a mejorar la precisión y disminución de otro tipo de complicaciones asociadas a esta técnica.

Clinical case

Benefits and complications of implant guided surgery in a total edentulous patient, case report

David Torres-Ibieta,* Gustavo Mazzey,* Roberto Hernández*

* Postítulo implantología quirúrgico-protésico, Facultad de Odontología, Universidad San Sebastián sede Santiago.

ABSTRACT

Computer-aided guided implant surgery (CAGIS) has considerably progressed in recent years, generating an explosive use. Different systems have been developed to plan and perform surgeries on partially and totally edentulous patients. Many studies have reported the benefits and complications associated with this procedure. Benefits associated with a better postoperative period for the patient are reported and reduced surgical time. However, several authors describe complications such as the settlement of the guide and the implant position, among others. Therefore, a safety margin of at least 2 mm is recommended for the planned implant placement.

Keywords: Guided implant surgery, dental implants, complications, edentulous patient.

INTRODUCTION

Implant-assisted prosthetic rehabilitation of the 'edentulous' patient is highly predictable and successful. Furthermore, due to the advancement and development of new technologies such as 3-dimensional (3D) imaging, computer-aided design (CAD), computer-aided manufacturing (CAM), and intraoral scanning, the CAGIS has become a reality.¹⁻⁴

The CAGIS allows positioning the planned dental implants (DI) prosthetically guided by a computer program to the desired surgical site.^{2,4,5} The development of this therapeutic alternative has

advantages for the patient and the clinician and disadvantages and complications derived from the planning and correct execution of a CAGIS.^{1,5-8}

A case report developed in the Postgraduate Course in Prosthetic Surgical Implantology (Facultad de Odontología de la Universidad San Sebastian, Campus Santiago) is presented, where the advantages and disadvantages of the CAGIS in totally edentulous patients are evident.

CASE REPORT

A 65 years old Chilean female patient was referred from a private consultation to the postgraduate course in Prosthetic Surgical Implantology (Universidad de San Sebastian, Santiago de Chile) for multidisciplinary rehabilitation treatment.

The patient reported suffering from arterial hypertension controlled with losartan 50 mg tablets (1 daily dose) at the anamnesis. The clinical examination showed a removable partial prosthesis, upper acrylic, maladapted, retention, and stability problems (*Figure 1*); lower partial edentulism; caries and periodontitis III, B. Therefore, an implant-assisted upper hybrid type prosthesis with a CAGIS was planned. The diagnostic phase consisted of evaluating and obtaining the patient's clinical data through intraoral and extraoral photographs, taking study models, and assembling in an articulator to manufacture the upper removable total prosthesis and the lower removable partial prosthesis. These latter were performed to obtain a correct 3D positioning of the mandible using aesthetic and phonetic parameters and occlusal stabilization for the subsequent planning of the DIs. Three alignment tests were performed with dental selection using the patient's biotypology to do this. The Marché brand color chart was used (*Figure 1*).

Once the prosthesis was placed, a prosthetic duplicate was generated with barium sulfate for a CT scan to program the CAGIS. The prosthetic copy was applied tray adhesive (3M[®]), and an impression was made with polyvinylsiloxane (3M[®]) in medium consistency. The closed bite impression was taken, imitating the myofunctional impression technique. Immediately, once the impression material was polymerized, the tomographic examination was done, the impression was removed from the mouth, and pouring with stone plaster was carried out. It is worth mentioning the importance of generating a good base when pouring (*Figure 2A*).

The pouring made on the replication of the prosthesis with the silicone impression was analyzed

in a tabletop scanner (Straumann[®] Serie 7) to obtain an STL (Standard Triangulate Language) model. Finally, the impression of the duplicate of the plaster model was removed to get a new STL of the edentulous model of the patient (*Figure 2A*). This procedure is known as trifusion,⁵ where it is sought to employ computational software, to join the data of the tomography, the STL with the replication, and the STL without it. The references of hard tissues, prosthetics, and soft tissues, respectively, can be obtained with these data. The trifusion was performed in the planning software (CoDiagnostix Straumann[®]).

The DICOM (Digital Imaging and Communication on Medicine) file and the STL were joined with prostheses, to later join the STL without prosthesis with the two previous ones. To achieve a correct joint is essential that in the base generated with the plaster, perforations are made that allow joining both files using these references. The composite resin points are seen in the duplicate also facilitated joining the DICOM file and this STL (*Figure 2B*).

With the trifusion of the files, surgical planning was done to determine the three-dimensional position of the DIs using the prosthetic reference already available in the digital planning and biological references of the DICOM file. The installation of 6 DI (Neodent[®] Grand Morse Acqua), Drive-in position of 1.6 (3.5 × 10 mm), 1.4 (3.5 × 8 mm), 1.2 (3.5 × 10 mm), 2.2 (3.5 × 10 mm), 2.4 (3.5 × 8 mm), 2.6 (3.5 × 10 mm), was planned (*Figure 2B*). Once each of the DIs positions was determined, the surgical guide (SG) was designed with anchoring through fixing pins (Neodent[®]). In addition, the guide was impressed with a biocompatible resin (Shera SG) using a 3D printer (Sprintray[®] S100) (*Figure 2B*).

The patient was scheduled for an adjustment and settlement test with the SG design, confirming its correct position and adaptation. Then, the SG was installed using the fixing pins in the surgery, anesthetizing their entry with infiltration technique. The guide was positioned, the entrance of each ring where the DIs were installed was anesthetized, with the identical method. The soft tissue was removed with a Tissue Punch incorporated in the Neodent[®] Guided Surgery Kit. Then the drilling protocol was performed for each «DI», using the relevant reducers contained in the surgery kit (*Figure 3A*).

Once the DIs were installed, the SG was removed to perform a full-thickness flap due to the need to increase horizontal bone tissue given the biological conditions of the surgical site. When performing the mucoperiosteal flap, the position of a DI can be observed practically in soft tissue (*Figure 3B*). The

bone augmentation was performed with a bone allograft (Maxgraft, Botiss) and a resorbable collagen membrane (Jason, Botiss). Due to the large bone regeneration surgery, the DIs were left submerged with closure caps, and 4 mini-implants (Mini Plus Cowell Medi) were installed to stabilize the patient's total prosthesis (Figure 3C).

After 10 months, the neoformation of bone tissue and the DIs osseointegration remained stable, so the surgery was performed to connect them (Figure 4A). After 3 weeks the installation of straight and angled conical mini abutments (Neodent GM) was carried out according to prosthetic needs for the proper healing of the soft tissues. Subsequently, the impressions were taken with the multifunctional tray technique, taking advantage of the exact barium sulfate duplicate. Acetate impressions were made to mark the implants' exit and facilitate the multifunctional tray drilling. Temporary titanium cylinders (Neodent® GM) were installed, and the corresponding impression was taken. The bar was designed and drilled in a digital laboratory (Cerolab, Chile) (Figure 4A). The bar was tested and adjusted, and definitive rehabilitation with definitive torque was installed (Figure 4B).

DISCUSSION

Several authors mention the GIS advantages,^{1,5,6,8} including the correct three-dimensional position of the implants, decreased surgical time, and better postoperative period for the patient. However, the disadvantages and complications associated with this procedure have also been well documented.^{1,6} For example, the wrong 3D position of implants when procedural errors accumulate (which is even more significant when mucosa-supported and non-tooth-supported guides are made), technical sensitivity, costs, planning time, and difficulty in fixing the guide, among others.

Moraschini et al. mention in their systematic literature review the surgical, postoperative, and prosthetic complications associated with GIS at complete arches. The most prevalent surgical complications are the difficulty of installing the SG with good adaptation at the time of surgery and DI fenestrations in the surgical act.⁹ Laleman et al. describe complications as early and failures in GIS, measured from surgery and up to 2 weeks after.¹ The most frequent complications were fracture of the SG, difficulty stabilizing the SG, and difficulty achieving adequate primary stability. However, reasonable DI survival rates are reported in totally edentulous

patients using GIS, coupled with a high acceptance by patients in terms of postoperative pain and swelling.¹

D'Haese et al. conclude that the survival rate of DI using GIS ranges from 91 to 100%. As for the precision of guided surgery, they propose to maintain 2 millimeters of safety margin in all directions (vestibular-lingual or palatal, mesial-distal, apical-coronal).⁵ For their part, Schneider et al. report an incidence of 9.1% of complications associated with the use of GIS. The most frequent are fracture of the SG, difficulty in settlement of the SG, and early loss of DI due to the lack of primary stability.⁷

Moon et al. demonstrated the difference of planned and installed implants using GIS, although this did not mean patients' treatment complications.¹⁰

CONCLUSIONS

The CAGIS is a viable therapeutic alternative for DI installation that produces some benefits related to tolerance and patient experience. In addition, it is a minimally invasive procedure (however, guided surgery is not synonymous with flapless surgery). Some complications associated with this procedure are the positional alteration of the planned DIs versus the installed DIs, SG fractures, and difficulty in obtaining primary stability. Therefore, it is suggested to maintain a safety margin of 2 mm in the different spatial dimensions of the surgical field. Finally, the SG must be tested before the procedure to ensure its correct settlement. The technique accuracy depends on the accumulation of errors generated from obtaining files to the execution in the same surgery.

The trifusion as a digital planning method reduces the error rate in the CAGIS, especially concerning the settlement of the SG. However, scientific studies should continue to improve the accuracy and decrease other complications.

AGRADECIMIENTOS/ACKNOWLEDGMENTS

Dr. César Coronado: metodología; Mauro Riso: soporte técnico CAD CAM; Dr. Filippo Moenne: fotografía.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Laleman I, Bernard L, Vercruyssen M, Jacobs R, Bornstein MM, Quirynen M. Guided implant surgery in the edentulous maxilla: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31 Suppl: s103-117.
2. Tahmaseb A, Wu V, Wismeijer D, Coucke W, Evans C. The accuracy of static computer-aided implant surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29 (Suppl 16): 416-435.

3. Vercruyssen M, Hultin M, Van Assche N, Svensson K, Naert I, Quirynen M. Guided surgery: accuracy and efficacy. *Periodontol 2000*. 2014; 66 (1): 228-246.
4. Wismeijer D, Joda T, Flügge T, Fokas G, Tahmaseb A, Bechelli D, et al. Group 5 ITI consensus report: digital technologies. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29 (Suppl16): 436-442.
5. D'Haese J, Ackhurst J, Wismeijer D, De Bruyn H, Tahmaseb A. Current state of the art of computer-guided implant surgery. *Periodontol 2000*. 2017; 73 (1): 121-133.
6. Colombo M, Mangano C, Mijiritsky E, Krebs M, Hauschild U, Fortin T. Clinical applications and effectiveness of guided implant surgery: a critical review based on randomized controlled trials. *BMC Oral Health*. 2017; 17 (1): 150-159.
7. Schneider D, Marquardt P, Zwahlen M, Jung RE. A systematic review on the accuracy and the clinical outcome of computer-guided template-based implant dentistry. *Clin Oral Impl Res*. 2009; 20 (Suppl. 4): 73-86.
8. Vasak C, Kohal RJ, Lettner S, Rohner D, Zechner W. Clinical and radiological evaluation of a template-guided (NobelGuide™) treatment concept. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25 (1): 116-123.
9. Moraschini V, Velloso G, Luz D, Porto Barboza E. Implant survival rates, marginal bone level changes, and complications in full-mouth rehabilitation with flapless computer-guided surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44 (7): 892-901.
10. Moon SY, Lee KR, Kim SG, Son MK. Clinical problems of computer-guided implant surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016; 38 (1): 15-38.

Correspondencia/Correspondence:

David Torres-Ibieta

E-mail: drtorresibieta@gmail.com



Macroglosia asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Reporte de caso clínico

Jesús A Godínez Valdespino,* Bianca Yaneli Nava Vera,[§] Nuria Rebeca Joya Rodríguez[†]

* Departamento de Cirugía Maxilofacial Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. CDMX, México.

[§] Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional. CDMX, México.

[†] Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. CDMX, México.

RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una patología de origen genético multifactorial, referenciado desde 1963 hasta la actualidad. Entre las características principales de este síndrome se encuentran: gigantismo, onfalocelo, visceromegalia, tumores viscerales, macroglosia en 90%, la cual interfiere con la ventilación y mecánica de la deglución. El diagnóstico clínico se realiza mediante la suma de criterios mayores y menores presentes en el paciente, corroborándose con distintas pruebas genéticas. El caso clínico que se describe es de un paciente de 14 meses de edad, portador del SBW con macroglosia verdadera, intervenido quirúrgicamente por glosectomía parcial y plastia en el Departamento de Cirugía Maxilofacial Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza. Posterior a la cirugía se consigue reducir el volumen del cuerpo lingual en 30%, creando un impacto favorable en la relación cavidad oral-lingual, aumentando el espacio hipofaríngeo y retrolingual, disminuyendo el riesgo de hipoxia por obstrucción y la interferencia en la fase mecánica de la deglución. En cuanto al mejor momento para realizar la glosectomía de reducción, consideramos que ésta depende de las condiciones generales del paciente, y el grado de interferencia con los procesos vitales, por lo que se sugiere apearse a lo escrito en las guías de práctica clínica y protocolos hospitalarios. El SBW es una condición rara; sin embargo, presenta afección multiorgánica. La macroglosia se observa en más de 90% del total de los casos, por lo que la glosectomía en forma de «ojo de cerradura» es el procedimiento quirúrgico de elección para reducir transversal y anteroposteriormente el cuerpo lingual, por medio del cual se consigue impactar de manera positiva en la habilitación de la vía aérea y digestiva, así como en la apariencia orofacial y en la competencia de la adquisición del lenguaje oral.

Palabras clave: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, macroglosia, glosectomía, desnutrición, apnea.

Recibido: Diciembre 2020. Aceptado: Mayo 2021.

Citar como: Godínez VJA, Nava VBY, Joya RNR. Macroglosia asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Reporte de caso clínico. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 247-256.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) fue descrito en 1963 y 1964 respectivamente.¹ En 1963 Bruce Beckwith describió tres pacientes relacionados con exoftalmos; hiperplasia de los riñones, páncreas y citomegalia suprarrenal. Se reconoce como nuevo síndrome en la conferencia de la *Western Society for Pediatric Research* en Los Ángeles. Al siguiente año Hans Rudolf Wiedemann en Alemania expuso para el *Journal of Genetic Humane* el caso de una entidad familiar que en conjunto presentaba hernias umbilicales y macroglosia. Posteriormente en 1969 Beckwith refiere en su totalidad el síndrome incluyendo los hallazgos histológicos así como la presentación clínica en la publicación *Birth Defects*.¹⁻³

Es una patología de origen genético, asociado a alteraciones complejas de mecanismos epigenéticos que alteran el *imprinting*.⁴ De los casos, 15% tienen antecedentes familiares y de 1 a 2% se asocian a translocaciones y duplicaciones del gen 11p15;^{5,6} 85% de los casos son esporádicos con cariotipos normales, de éstos 20% muestran mosaicismo somático por la disomía paterna uniparenteral.^{7,8} Los embarazos múltiples logrados con técnicas de reproducción asistida, en especial por fecundación *in vitro* o inyección intracitoplasmática, incrementan de cuatro y cinco veces el riesgo de aparición de SBW.^{4,9}

La incidencia reportada varía de 1:14,000 a 1:12,000 nacidos vivos, ésta se ve incrementada 1:4,000 en productos obtenidos por técnicas de reproducción asistida.^{4,10,11} Las principales alteraciones durante el desarrollo gestacional son: macrosomía (90%), polihidramnios (50%) y 50% prematuridad.⁴

El diagnóstico prenatal: se sospecha por incongruencia del crecimiento uterino con la edad gestacional, se corrobora mediante ultrasonido obstétrico,

test prenatal mediante la obtención de vellosidades coriales y/o la amniocentesis, especialmente si se ha identificado una anomalía genómica o citogenética. A falta de un defecto molecular conocido, la detección puede llevarse a cabo mediante la medición de alfa-feto proteína en el suero materno y una ecografía dirigida.¹²

Las características al nacimiento consisten en: macrosomía, hipoglucemia neonatal leve y transitoria, puede ser persistente y/o refractaria, hipertiroidismo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y policitemia, en un porcentaje menor hipercalcemia, en las etapas posteriores se observa un crecimiento acelerado durante la infancia.⁴

Las malformaciones congénitas consisten en sutura metópica y fontanela grande, occipucio prominente, alteraciones de la fosa cerebral, cara tosca, pliegues y surcos en las orejas, ojos prominentes, macroglosia verdadera sintomática, la cual dificulta la actividad respiratoria, condicionando apnea obstructiva y alteración en la primera fase de la digestión, lo que propicia diversos grados de desnutrición e impacto en el crecimiento y desarrollo; defectos de la pared abdominal anterior, onfalocele, hernia umbilical, diástasis de rectos, visceromegalia que implican uno o más órganos,^{9,13} anomalías renales, displasia medular, nefrolitiasis, riñón esponjoso medular, quistes y nefromegalia, hepatomegalia, hiperplasia pancreática, genitales externos grandes, criptorquidia, edad ósea avanzada, displasia medular y malformación de Dandy-Walker.^{1,4}

Cardiovasculares: la cardiomegalia suele resolverse sin tratamiento o desaparecer de forma espontánea, además de casos aislados de cardiomiopatía. Las personas con SBW muestran un desarrollo físico e intelectual dentro del parámetro normal; no obstante, un pequeño porcentaje puede presentar algún retraso en la maduración neurológica.⁴ El diagnóstico es clínico y se considera la sumatoria de criterios mayores y menores, se confirma por estudios genéticos (cariotipos, estudios de FISH para la región 11p y estudios para detectar *Uniparental Disomy* [UPD], *Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* [MS-MLPA], microarreglos de ADN) (Tabla 1).^{9,14}

La predisposición tumoral a tumores malignos embrionarios se da principalmente en los primeros ocho años de vida, con un riesgo estimado de 7.5% (en un rango de 4-21%). El tumor renal de Wilms es el más frecuente (con un porcentaje de 60%),¹⁵ otros tumores asociados a este síndrome son: carcinoma suprarrenal, hepatoblastoma, neuroblastoma y rabdomiosarcoma.¹⁶

La macroglosia congénita es una condición que se caracteriza por una lengua que en posición de reposo protruye más allá del borde alveolar.¹⁷ Se debe al aumento de la cantidad de tejido lingual, el cual da como resultado un alargamiento y ensanchamiento de la lengua de forma desproporcionada hacia las estructuras dentoalveolares (Tabla 2).¹⁸ Vogel la clasifica en macroglosia verdadera o relativa según su etiología. Otro autor, Myer la clasifica en generalizada o loca-

Tabla 1: Criterios mayores y menores para el diagnóstico del síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW).
Major and minor criteria for the diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS).

Criterios	Elliot y cols.	DeBaun y Tucker	Weksberg y cols.
Mayores	Defecto de pared abdominal anterior Crecimiento prenatal o postnatal > P ₉₀	Macroglosia Peso al nacimiento > P ₉₀ Hipoglucemia en el periodo neonatal Pliegues o fosetas en orejas Defecto de pared abdominal (onfalocele, <i>diastasis recti</i> o hernia umbilical)	Macroglosia Macrosomía Hemihiperplasia Pliegues o fosetas en orejas Defectos de pared abdominal (onfalocele, <i>diastasis recti</i> o hernia umbilical)
Menores	Pliegues o fosetas en orejas <i>Nevus flammeus</i> Hipoglucemia Nefromegalia Hemihiperplasia		Tumor embrionario Visceromegalia abdominal Malformación renal
Diagnóstico de SBW	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 3 o más menores	Diagnóstico clínico hecho por un médico con al menos 2 de los 5 criterios	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 o más menores

Tabla 2: Clasificación de macroglosia.
Classification of macroglossia.

Macroglosia		
	Origen	Alteración
Verdadera	Congénita	Anomalía histológica Hipertrofia muscular
	Adquirida	Linfangiomas Hemangioma difuso Neurofibromatosis Otros tumores
Relativa		Disfunción neurológica Hipotonía Cavidad oral pequeña

Modificada de: Vogel y colaboradores.¹⁹

lizada y la subdivide en congénita, inflamatoria, traumática, metabólica y neoplásica.¹⁷⁻²⁰

El aumento en el tamaño de la lengua puede originar malformaciones en el área maxilofacial y cavidad oral como alteraciones en la apariencia facial, prognatismo, mordida abierta anterior o posterior, disfunción de la articulación temporomandibular y proclinación dental. Esta patología también es responsable de la disfunción de procesos de órganos vitales. La ventilación y oxigenación se ve obstruida durante la vigilia; en el sueño se agudiza ocasionando síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), apneas e hipoxia; condicionando, somnolencias diurnas, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, de crecimiento e incremento de hiperactividad, déficit de atención y déficit cognitivo.²¹⁻²³ El incremento en el tamaño de la lengua también dificulta el mecanismo de digestión, interfiriendo con la primera fase de deglución ocasionando diferentes grados de desnutrición comprometiéndose así la salud y vida de los pacientes.²⁴⁻²⁶ Siendo necesario para resolver estos problemas clínicos, muchas de las veces para asegurar la vía aérea, se considera la colocación de cánulas endotraqueales vía estoma cervical (traqueostomía) así como alimentación mediante sondas de gastrostomía.²⁷⁻³⁰

El tratamiento médico quirúrgico es multidisciplinario y va dirigido a solucionar problemas clínicos y prevenir complicaciones, así como a mejorar la calidad y esperanza de vida. El cirujano maxilofacial tiene un papel importante en el tratamiento quirúrgico de la macroglosia mediante técnicas de reducción y reconstrucción lingual.²⁹⁻³¹

La glosectomía es un tratamiento quirúrgico que realiza el cirujano maxilofacial para reducir el volu-

men y tamaño de la lengua mediante la exéresis de tejido excesivo y reconstrucción anatómica-funcional, que busca optimizar la función del órgano lingual mejorando la relación cavidad oral-lingual, permeabilizar la orofaringe, aumentar el espacio hipofaríngeo y retrolingual para habilitar así la vía aérea y digestiva al mismo tiempo que se infiere positivamente en el proceso de oxigenación, digestión, fonación y mejora de la apariencia física.³¹ Las técnicas quirúrgicas de glosectomía descritas en la literatura pueden dividirse en dos grupos: glosectomía a lo largo de la línea media y glosectomía periférica.³² Las diferentes técnicas involucran incisiones marginales en V, elípticas o para el caso de reducir el volumen y longitud se prefiere la incisión combinada en forma de «ojo de cerradura». Durante la cirugía es de suma importancia manipular la lengua de manera cuidadosa para evitar dañar los nervios, arterias linguales y carúnculas salivales.^{20,33}

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 14 meses de vida extrauterina portador del SBW diagnosticado + macroglosia; el paciente es producto GI, de 42 SDG, normoevolutivo, obtenido por vía cesárea secundario a desproporción céfalo-pélvica, peso al nacer de 5.2 kg, talla 55 cm, Apgar 7/9; se diagnosticó onfalocele por ultrasonido abdominal a los cinco meses de gestación, fue operado a los 20 días de vida extrauterina (VEU) de onfaloplastia, se diagnosticó el SBW a los dos meses, clínicamente por la presencia de tres criterios mayores: macrosomía, onfalocele, macroglosia, además de un criterio menor: visceromegalia, confirmado mediante el recuento de alfa-proteína 45.06 mg/mL y antígeno carcinoembrionario: 5.55 ng/mL, cariotipo 46 XY normal. Fue traqueostomizado y gastrostomizado a los tres meses. Remitido al Departamento de Cirugía Maxilofacial Pediátrica de la UMAE Hospital General La Raza a los seis meses de edad procedente del Hospital General de Zona No. 72 con el diagnóstico: SBW portador de gastrostomía + traqueostomía, macroglosia, retraso psicomotriz y anemia ferropénica. Se confirmó diagnóstico de macroglosia verdadera y se inició protocolo de estudio y programación de cirugía (glosectomía). El paciente mostró erupciones cutáneas; dermatología estableció diagnóstico de miliaria rubra.² Púrpura traumática secundaria (Figura 1A). A la exploración física presentó un peso de 9.3 kg y una talla de 75 cm, despierto y reactivo, cráneo normocéfalo, sin sostén cefálico, retraso psicomotriz, puente y base nasal ancha, boca abierta por prolapso lingual, cuerpo lingual

que rebasa el proceso alveolar, con dimensiones aumentadas transversal y anteroposteriormente, cuello corto, portador de estoma y cánula cervical funcional, precordio normodinámico, campos pulmonares con rudeza respiratoria, hepatoesplenomegalia, portador de sonda de gastrostomía.

Se programó para cirugía electiva, glosectomía de reducción anterior y anteroposterior en «ojo de cerradura» y reconstrucción anatómica bajo anestesia general balanceada e intubación por estoma cervical más monitorización no invasiva (*Figura 1B*).

Bajo anestesia general balanceada e intubación por estoma cervical y monitoreo tipo no invasivo, se marcó con tintura el diseño del procedimiento, se colocaron riendas mediales y laterales utilizando seda 3-0 (*Figura 2A*). Se infiltró lidocaína con epinefrina al 2%, y se realizó incisión mediante electrobisturí a 25 escalas a través de los diferentes planos anatómicos cuidando y evitando los conductos de las glándulas salivales. Se obtuvo reducción lingual anteroposterior y transversal mediante la exéresis de tejido lingual de alrededor de 45 x 32 mm. A continuación se realizó hemostasia mediante electrocauterización, posteriormente la reconstrucción de cuerpo lingual mediante afrontamiento de muñones laterales hacia la línea media y se mantuvo mediante sutura por planos, plano muscular puntos colchonero horizontal monocryl 3-0 y mucosas vicryl 3-0 puntos simples, se dio por terminado el procedimiento (*Figura 2B y 2C*). El paciente estuvo en hospitalización por 48 horas, posteriormente fue dado de alta a su domicilio y citado a la consulta externa.

El resultado de la glosectomía y plastia en forma de «ojo de cerradura» consiguió reducir el volumen del cuerpo lingual en sentido anteroposterior y transversal en 30%, con lo que mejoró significativamente la relación cavidad oral-lingual, se permeabilizó la orofarin-

ge, se aumentó el espacio hipofaríngeo y retrolingual, viéndose beneficiada la competencia para mantener la lengua dentro del lecho bucal, lo que disminuyó el riesgo de hipoxia por obstrucción; se habilitó también la primera fase de la mecánica de la deglución. Con estos beneficios se planeó iniciar la alimentación por vía oral en el periodo postoperatorio tardío (posterior a las 72 horas), además del destete de la cánula cervical (siguiendo las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica). Desafortunadamente el paciente fallece por sepsis abdominal derivada de colonización de la sonda de gastrostomía, debido a lo anterior el seguimiento no fue posible.

DISCUSIÓN

El SBW es una condición médica de baja incidencia y alto impacto en la salud de los pacientes.¹ Se ha caracterizado por trastornos metabólicos, estructurales y disfunciones multiorgánicas con alto riesgo de desarrollo de tumores embrionarios, por lo tanto, su tratamiento es multidisciplinario dirigido a solucionar problemas clínicos presentes, prever complicaciones y brindar tratamiento oportuno de patologías agregadas para mejorar calidad y esperanza de vida.^{2,3,9,16} La macroglosia es una característica que se observa en más de 90% de las veces, ocasionando trastornos serios en la ventilación-oxigenación y alimentación, entre otros,¹⁸ por lo que es común que se asegure la vía aérea mediante estomas cervicales; el uso de oxígeno suplementario y alimentación por sonda de gastrostomía son condiciones clínicas que suelen mejorar posterior a la reducción y reconstrucción del cuerpo lingual mediante técnicas de glosectomía de reducción, además se influye positivamente en la apariencia física, adquisición del lenguaje, crecimiento y desarrollo global.²⁰

Figura 1:

A) Fotografía extraoral donde se evidencia el diagnóstico dermatológico: miliaria rubra y púrpura traumática secundaria. **B)** Fotografía clínica donde se muestra la longitud del cuerpo lingual.

A) The extraoral photography shows the dermatological diagnosis: miliaria rubra and secondary traumatic purpura. **B)** Clinical photography shows the lingual body length.

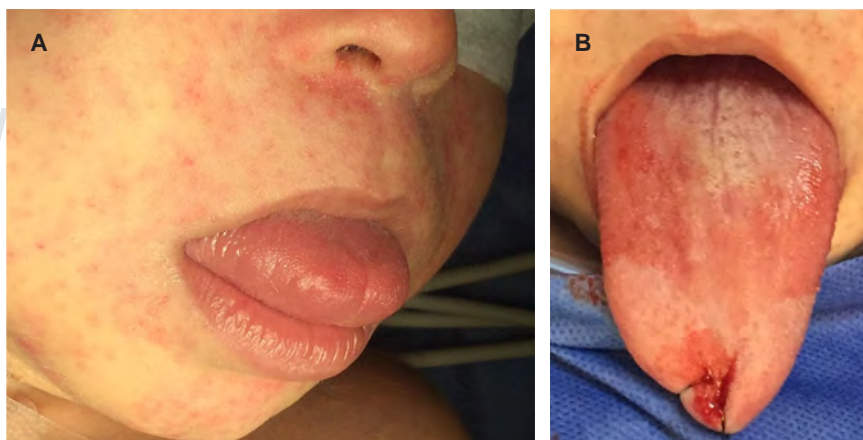




Figura 2: Fotografías clínicas. **A)** Se observa el diseño del procedimiento («ojo de cerradura»), además se muestra la colocación de las riendas medial y lateral. **B)** Reconstrucción del cuerpo lingual (afrentación de muñones laterales hacia la línea media y sutura por planos). **C)** Muestra para estudio histopatológico.

Clinical photographs. A) Design of the procedure (keyhole). In addition, placement of the medial and lateral reins. **B)** Reconstruction of the lingual body (facing lateral stumps towards the midline and suture in planes). **C)** Sample for histopathological study.

En cuanto a la incógnita de en qué momento se debe realizar la glosectomía de reducción, ésta estará sujeta a las condiciones generales de salud del paciente, su grado de interferencia con los procesos vitales y de adquisición del lenguaje.¹⁷ En pacientes con sintomatología de obstrucción de vía aérea leve, la reducción oportuna de volumen del cuerpo lingual puede evitar una traqueostomía. Por otro lado, para la reconexión de la gastrostomía y el destete de la cánula endotraqueal se sugiere el apego a lo escrito en las guías de práctica clínica y protocolos hospitalarios. Respecto al control, la guía clínica para el seguimiento de pacientes con SBW los divide en grupos etarios. De uno a cuatro años, de cuatro a 10 años, de los 10 años de vida a la primera etapa de la juventud y adultos. La exploración física se realiza en todos los grupos mencionados, además de llevarse a cabo acciones específicas derivadas de sus riesgos.^{4,13}

CONCLUSIONES

El SBW es una condición médica de origen congénito, de baja incidencia, regularmente atendido en hospitales de concentración como la UMAE HG «Dr. Gaudencio González Garza» del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los pacientes con SBW presentan diferentes alteraciones somatoestructurales y funcionales que requieren de un manejo multidisciplinario,

prenatal, transnatal y postnatal para preservar su salud y mejorar su calidad de vida. El cirujano maxilofacial desempeña un papel preponderante en el tratamiento quirúrgico mediante la reducción del volumen y plastia del cuerpo lingual en las primeras etapas de la vida, logrando con su intervención permeabilizar la vía aérea y digestiva, evitando complicaciones severas que impactan en el desarrollo y crecimiento del paciente. Posteriormente, como lo marca la Guía de Práctica Clínica, el seguimiento será a través de los años, dando solución a los problemas clínicos que se presenten.

Por lo anteriormente expuesto, las técnicas de glosectomía por reducción deben ser revisadas y aprendidas por los cirujanos maxilofaciales adscritos a hospitales pediátricos, en particular aquellas que permiten disminuir sagital y transversalmente el cuerpo lingual en sus dos tercios anteriores, logrando así un procedimiento seguro y efectivo. Una glosectomía oportuna puede evitar y/o mantener por mucho tiempo una cánula traqueocervical o una sonda de gastrostomía, evitando así las posibles complicaciones. Si los pacientes glosectomizados asociados al SBW no presentan alteraciones de déficit neurológico, adquieren el habla; sin embargo, requieren de la valoración e intervención oportuna de un especialista en comunicación humana para la adquisición correcta de la competencia del lenguaje oral.

Clinical case

Macroglossia associated to Beckwith-Wiedemann syndrome. Clinical case report

Jesús A Godínez Valdespino,* Bianca Yaneli Nava Vera,§ Nuria Rebeca Joya Rodríguez†

* Departamento de Cirugía Maxilofacial Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. CDMX, México.

§ Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional. CDMX, México.

† Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. CDMX, México.

ABSTRACT

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a multifactorial genetic origin pathology, referenced from 1963 to the present. Its main characteristics are gigantism, omphalocele, visceromegaly, visceral tumors, macroglossia in 90% (which interferes with ventilation and swallowing mechanics). The clinical diagnosis is the sum of major and minor criteria present in the patient, corroborated with different genetic tests. The clinical case is of a 14-month-old male patient, carrier of BWS associated with true macroglossia. He underwent surgery for a partial glossectomy (in the pediatric maxillofacial surgery service at UMAE Hospital General CMN La Raza). After surgery, lingual body volume is reduced by 30%, creating a favorable impact on the oral-lingual cavity relationship, increasing the hypopharyngeal and retrolingual spaces, reducing hypoxia risk due to obstruction, and interference in the phase of swallowing mechanics. We think that the best time to perform the reduction glossectomy will depend on the patient's general conditions and vital processes. The recommendation is to follow what clinical practice guidelines and hospital protocols state. BWS is a rare condition. However, it has multi-organ involvement. Macroglossia is present in more than 90% of all cases. Keyhole glossectomy is the surgical procedure choice to transversely and anteroposteriorly reduce the tongue body. The positive impact is in respiratory and digestive tracts habilitation. So is in the orofacial appearance and the competence of oral language acquisition.

Keywords: Beckwith-Wiedemann syndrome, macroglossia, glossectomy, malnutrition, apnea.

INTRODUCTION

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) was described in 1963 and 1964.¹ In 1963, Bruce Beckwith studied three patients associated with exophthalmos: hyperplasia of the kidneys, pancreas, and adrenal cytomegaly. It was recognized as a new syndrome at the Western Society for Pediatric Research conference in Los Angeles. In Germany, Hans Rudolf Wiedemann reported a case for the *Journal of Genetic Humane* the following year. It referred to a family entity, which

together showed umbilical hernias and macroglossia. In 1969, Beckwith included histological findings and clinical presentation of the syndrome in his report for the *Birth Defects* publication.¹⁻³

It is a pathology of genetic origin associated with complex alterations of the epigenetic mechanisms that alter imprinting.⁴ 15% of cases have a family history. 1 to 2% are associated with translocations and duplications of the 11p15 gene.^{5,6} 85% of cases are sporadic with normal karyotypes, of which 20% show somatic mosaicism due to uniparental paternal disomy.^{7,8} Multiple pregnancies achieved with assisted reproductive techniques, especially by *in vitro* fertilization or intracytoplasmic injection, increase BWS risk by 4 to 5 times.^{4,9}

The reported incidence ranges from 1:14,000 to 1:12,000 live births, with an increased incidence of 1:4000 births with assisted reproduction techniques.^{4,10,11} The main alterations during gestational development are macrosomia (90%), polyhydramnios (50%), and prematurity (50%).⁴

Prenatal diagnosis: suspected of the inconsistency of uterine growth with gestational age. This diagnosis is confirmed by: a) obstetric ultrasound; b) prenatal chorionic villus sampling; c) and/or amniocentesis, especially if a genomic or cytogenetic abnormality has been identified. Without a known molecular defect, detection can be carried out by measuring maternal serum alpha-fetoprotein and a targeted ultrasound.¹²

The characteristics at birth are macrosomia, transient mild neonatal hypoglycemia (may be persistent and/or refractory), hyperthyroidism, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, and polycythemia; hypercalciuria, in a smaller percentage. Accelerated growth is seen in later stages during childhood.⁴

Congenital malformations consist of metopic suture and large fontanel, prominent occiput, alterations of the cerebral fossa, coarse face, ear folds and furrows, prominent eyes, symptomatic true macroglossia, which hinders respiratory activity, conditioning obstructive apnea, and alteration in the first phase of digestion, favoring various degrees of malnutrition and impact on growth and development. In addition, anterior abdominal wall defects, omphalocele, umbilical hernia, diastasis recti, visceromegaly involving one or more organs,^{9,13} renal abnormalities, medullary dysplasia, nephrolithiasis, medullary sponge kidney, cysts and nephromegaly, hepatomegaly, pancreatic hyperplasia, large external genitalia, cryptorchidism, advanced bone age, medullary dysplasia, and Dandy-Walker malformation.^{1,4}

In the cardiovascular field, cardiomegaly usually resolves without treatment or disappears spontaneously in addition to isolated cases of cardiomyopathy. People with BWS show physical and intellectual development within the average parameter. However, a small percentage may have some delayed neurological maturation.⁴ The diagnosis is clinical; it is the sum of major and minor criteria confirmed by genetic studies (karyotyping, FISH analysis for the 11p region, and studies to detect Uniparental Disomy [UPD], Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification [MS-MLPA], DNA microarrays) (*Table 1*).^{9,14}

Tumor predisposition to embryonic malignancies occurs mainly in the first eight years of life, with an estimated risk of 7.5% (4-21%). Wilms renal tumor is the most frequent (60%);¹⁵ other tumors associated with this syndrome are adrenal carcinoma, hepatoblastoma, neuroblastoma, and rhabdomyosarcoma.¹⁶

Congenital macroglossia appears as a tongue that at rest protrudes beyond the alveolar ridge.¹⁷ It is due to an increased amount of tongue tissue, which results in a disproportionate lengthening and widening of the tongue towards the dentoalveolar structures (*Table 2*).¹⁸ Vogel classifies it as true or relative macroglossia according to its etiology. For his part, Myer classifies it as generalized or localized and subdivides it into congenital, inflammatory, traumatic, metabolic, and neoplastic.¹⁷⁻²⁰

Tongue enlargement may cause malformations in the maxillofacial area and oral cavity (alterations in facial appearance, prognathism, anterior or posterior open bite, temporomandibular joint dysfunction, and dental proclination). This pathology also causes dysfunction of vital organ processes; ventilation and oxygenation are obstructed during wakefulness; in sleep, it worsens causing obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS), apneas and hypoxia; conditions daytime sleepiness, cardiovascular, metabolic, growth disorders, and increased hyperactivity, attention deficit, and cognitive deficit.²¹⁻²³ Tongue enlargement also hinders the digestion mechanism, interfering with the first phase of swallowing, causing different degrees of malnutrition, thus compromising the health and life of patients.²⁴⁻²⁶ To secure the airway, it is often necessary to place endotracheal cannulas via cervical stoma (tracheostomy) and feeding using gastrostomy tubes.²⁷⁻³⁰

Medical-surgical treatment is multidisciplinary and aims to solve clinical problems, prevent complications, and improve quality of life and life expectancy.

The maxillofacial surgeon plays a vital role in treating macroglossia using tongue reduction and reconstruction techniques.²⁹⁻³¹

Glossectomy, it is a surgical treatment to reduce the volume and size of the tongue by excision of excessive tissue and anatomical-functional reconstruction, which seeks to optimize the function of the lingual organ (improving the oral cavity-lingual relationship), permeabilize the oropharynx, increase the hypopharyngeal and retrolingual spaces to enable the air and the digestive tract while improving oxygenation processes, digestion, phonation, and physical appearance.³¹ The glossectomy techniques reported in the literature can be divided into two groups: midline glossectomy and peripheral glossectomy.³² They involve marginal V-incisions, elliptical, or in case of volume and length reduction, the keyhole incision combination is preferred. During surgery, it is important to carefully manipulate the tongue to avoid damaging the nerves, lingual arteries, and salivary caruncles.^{20,33}

CLINICAL CASE

A 14-month-old diagnosed male patient with BWS + macroglossia. The patient is a GI product 42 SDG of normal evolution, born by cesarean section secondary to cephalopelvic disproportion; birth weight 5.2 kg, height 55 cm, Apgar 7/9. Omphalocele was diagnosed by abdominal ultrasound at five months gestation. He was operated on 20 days after being born of omphaloplasty. At two months of age, the patient was clinically diagnosed with BWS due to the presence of three major criteria: macrosomia, omphalocele, macroglossia; in addition, a minor criteria: visceromegaly, confirmed by protein alpha count 45.06 mg/mL and carcinoembryonic antigen: 5.55 ng/m, 46, XY karyotype normal. He was tracheostomized and gastrostomized at three months. The 6-month-old patient was referred to the Pediatric Maxillofacial Surgery Service (Hospital General La Raza) from the Hospital General de Zona 72, diagnosed with BWS with gastrostomy + tracheostomy, macroglossia, psychomotor retardation, and iron deficiency anemia. The diagnosis of true macroglossia was confirmed, and a study protocol and surgery program (glossectomy) were initiated. The patient had cutaneous eruptions. The dermatology area diagnosed miliaria rubra.² Secondary traumatic purpura (*Figure 1A*). On physical examination, he was 9.3 kg weight and 75 cm height, awake and reactive; normal cephalic skull, without cephalic support; psychomotor retardation, wide bridge and nasal base,

open mouth due to lingual prolapse; a lingual body that exceeds the alveolar process, with increased dimensions transversely and anteroposteriorly, and a short neck. Also, he had functional cervical stoma and cannula, normodynamic precordium, lung fields with respiratory roughness, hepato-splenomegaly, and a gastrostomy tube.

The patient was scheduled for elective surgery, anterior and anteroposterior keyhole reduction glossectomy and anatomical reconstruction, balanced general anesthesia, cervical stoma intubation, and non-invasive monitoring (*Figure 1B*).

The design of the procedure was marked with dye. Medial and lateral reins were placed using 3-0 silk (*Figure 2A*). Lidocaine was infiltrated with 2% epinephrine, and an incision was made with electro scalpel at 25 scales by different anatomical planes, taking care of and avoiding the ducts of salivary glands. The anteroposterior and transverse lingual reduction was obtained by excision of lingual tissue of approximately 45 × 32 mm. Subsequently, hemostasis was performed by electrocautery and then reconstruction of the lingual body facing the lateral stumps towards the midline and was maintained by suture by planes; horizontal muscular plane mattress stitches monocryl 3-0 and mucous vicryl 3-0 simple points. Finally, the procedure was terminated (*Figure 2B and 2C*). The patient was in the hospital for 48 hours. He was later discharged and given an appointment for an outpatient consultation.

The result of glossectomy and keyhole surgery managed to reduce the volume of the lingual body in the anteroposterior and transverse direction by 30%, which significantly improved the oral-lingual cavity relationship. The oropharynx was permeabilized, the hypopharyngeal and retrolingual space was increased, benefiting the competence to keep the tongue inside the oral bed reducing the risk of hypoxia due to obstruction. In addition, the first phase of swallowing mechanics was also enabled. With these benefits, it was planned to start oral feeding in the late postoperative period (after 72 hours) in addition to weaning from the cervical cannula (following the recommendations established in the Clinical Practice Guidelines). Unfortunately, the patient died of abdominal sepsis derived from colonization of the gastrostomy tube, so the follow-up was not possible.

DISCUSSION

BWS is a medical condition of low incidence and high impact on patients.¹ It is characterized by

metabolic, structural, and multiorgan dysfunctions with an increased risk of developing embryonal tumors; therefore, its treatment is multidisciplinary aimed at solving current clinical problems, anticipating complications, and providing timely treatment of added pathologies to improve quality of life and life expectancy.^{2,3,9,16} Macroglossia is present in more than 90% of the cases, causing disorders in ventilation-oxygenation and feeding among others,¹⁸ so it is common to ensure the airway through cervical stomas, use of supplemental oxygen, feeding by gastrostomy tube, clinical conditions that usually improve after the reduction and reconstruction of the lingual body (this through reducing glossectomy techniques). In addition, physical appearance, language acquisition, growth, and global development are positively influenced.²⁰

The timing of the reduction glossectomy will depend on the patient's general health conditions, its degree of interference with vital processes, and language acquisition.¹⁷ For example, in patients with symptoms of mild airway obstruction, timely reduction of lingual body volume may prevent tracheostomy. On the other hand, for reconnection of gastrostomy and the weaning of the endotracheal cannula, adherence to the clinical practice guidelines and hospital protocols is suggested. As for monitoring, the Clinical Guidelines for the follow-up of patients with BWS divide them by age groups. From 1 to 4 years, from 4 to 10 years, from 10 years to the first stage of youth and adults. Physical examination is performed in all the groups, and specific actions derive from their risks.^{4,13}

CONCLUSIONS

The BWS is a medical condition, of congenital origin, of low incidence, regularly treated in concentration hospitals (such as the UMAE HG «Dr. Gaudencio González Garza» of the Mexican Social Security Institute) BWS patients present different somatic-structural and functional alterations, which require multidisciplinary, pre-trans, and postnatal management to preserve their health and improve their quality of life. The maxillofacial surgeon plays a predominant role in surgical treatment by performing lingual body surgery and reducing its volume in the early stages of life, permeabilizing the airways and digestive tract, and avoiding severe complications that affect the development and growth of the patient. Subsequently, as indicated in the Clinical Practice Guide, follow-up will be carried out over the years, providing a solution to the clinical problems.

Therefore, reduction glossectomy techniques should be reviewed and learned by maxillofacial surgeons assigned to pediatric hospitals, mainly those that allow reducing the anterior two-thirds of the lingual body in a sagittal and transverse way thus achieving a safe and effective procedure. A timely glossectomy can prevent and/or maintain a tracheo-cervical cannula or gastrostomy tube for a long time, thus avoiding possible complications. If patients with glossectomy associated with BWS do not present neurological deficit alterations, they can acquire the speech function. However, they require timely assessment and assistance by a human communication specialist for the correct acquisition of oral language competence.

REFERENCIAS / REFERENCES

- Borborema dos Santos VD, Mathias de Assis G, Pereira da Silva JS, Rocha Germano A. Glossectomía parcial en paciente portador del síndrome de Beckwith-Wiedemann: relato del caso. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2015; 37 (4): 202-206.
- Suárez F, Gutiérrez C, García N, Prieto JC, Zarante I. Síndrome de Beckwith Wiedemann: reporte de caso en el Hospital Universitario San Ignacio y revisión de la literatura. *Univ Med*. 2002; 43 (2): 158-163.
- Moreno Salgado R, García Delgado C, Cervantes Peredo A, García Morales L, Martínez Barrera LE, Peñaloza Espinosa R et al. Perfil clínico de una cohorte de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2007 a 2012. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013; 70 (2): 166-173.
- Tenorio J, Pérez de Nanclares G, Nevado J, Dapia I, Gordo G, Monk D et al. *Capítulo 4: Síndrome de Beckwith-Wiedemann*. In: Pérez de Nanclares G, Lapunzina P, editores. *Enfermedades de impronta: Guías de buena práctica clínica*. Madrid, España: 2015. pp. 67-92.
- Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR, Wappner RS, Palmer CG, Weaver DD. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet*. 1986; 74 (2): 143-154.
- Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Med Genet*. 1998; 79 (4): 253-259.
- Henry I, Bonaiti-Pellié C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G et al. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature*. 1991; 351 (6328): 665-667.
- Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, Fei YL, Shuman C, Wei C et al. Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet*. 2001; 10 (26): 2989-3000.
- Buller Viqueira E, Ureba Rubio R, Cabello Pulido J. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. *Rev Clin Med Fam*. 2014; 7 (1): 66-68.
- Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. *Hum Mol Genet*. 2005; 14 (1): 133-138.
- Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, J Amor D. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet*. 2004; 75 (3): 526-528.
- Orphanet: Síndrome de Beckwith Wiedemann 2019 [Internet]. [Acceso el 3 de abril 2019]. Disponible en: https://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=116
- Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2005; 136 (1): 95-104.
- Priolo M, Sparago A, Mammi C, Cerrato F, Lagana C, Riccio A. MS-MLPA is a specific and sensitive technique for detecting all chromosome 11p15.5 imprinting defects of BWS and SRS in a single-tube experiment. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 565-571.
- Falcón Neira Y, Vásquez Miranda D, Ramírez Cortes G, Morales Sandoval C, Vargas Vega A, Magallanes Herrera A et al. Síndrome de Beckwith Wiedemann: reporte de un caso. *Paediatrica*. 2005; 7 (2): 71-75.
- Palacios Acosta JM, Echávez del Riego J, Shalkow Klincovstein J, Leal-leal CA, Oldak Skvirsky D, León Hernández A. Síndrome de Beckwith-Wiedemann y absceso perirrenal. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica de México*. 2012; 33 (4): 170-174.
- Núñez Martínez PM, García Delgado C, Morán Barroso VF, Jasso Gutiérrez L. Macroglosia congénita: características clínicas y estrategias de tratamiento en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant de Mex*. 2016; 73 (3): 212-216.
- Herrera Herrera A, Herrera Barrios F, Díaz Caballero AJ, Fang Mercado LC. Glossectomía parcial, una técnica quirúrgica para tratamiento de macroglosia, reporte de un caso. *Ciencia y Salud Virtual*. 2013; 5 (1): 118-123.
- Vogel JE, Mulliken JB, Kaban LB. Macroglossia: a review of the condition and a new classification. *Plast Reconstr Surg*. 1986; 78 (6): 715-723.
- Balaji SM. Reduction glossectomy for large tongues. *Ann Maxillofac Surg*. 2013; 3 (2): 167-172.
- Okoro PE, Akadiri OA. Giant macroglossia with persistent nonocclusion in a neonate. *African J Paediatr Surg*. 2011; 8 (2): 229-231.
- Amézquita Trujillo Á, Garzón JF. Consideraciones en el paciente pediátrico con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS): desde la fisiopatología al perioperatorio. *Rev Colomb Anestesiol*. 2017; 45 (3): 173-181.
- Nazar MG. Trastornos respiratorios del sueño en la edad pediátrica. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24 (3): 403-411.
- Martínez LP. Macroglosia: etiología multifactorial, manejo múltiple. *Colomb Med*. 2006; 37 (1): 67-73.
- Van Lierde KM, Mortier G, Huysman E, Vermeersch H. Long-term impact of tongue reduction on speech intelligibility, articulation and oromyofunctional behaviour in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010; 74 (3): 309-318.
- Shipster C, Morgan A, Dunaway D. Psychosocial, feeding, and drooling outcomes in children with Beckwith Wiedemann syndrome following tongue reduction surgery. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012; 49 (2): e25-e34.
- Nogueira F, Borsini E, Cambursano H, Marcela S, Dibur E, Franceschini C et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño: Actualización 2019: Sección Sueño, Oxigenoterapia y Tratamientos Crónicos Domiciliarios. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Rev Am Med Respir*. 2019; 19 (1): 59-90.
- Pantoja Hernández CG, Mora Santos ME, Blasco Huelva A. *Traqueotomía: Indicaciones, técnica y complicaciones*. Intubación. En: Libro virtual de formación en ORL. 2014. pp. 1-13. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/110%20-%20TRAQUEOTOMÍA%20INDICACIONES,%20TÉCNICA%20Y%20COMPLICACIONES.%20INTUBACIÓN.pdf>
- Batra M, Valecha UK. Anesthetic management of tongue reduction in a case of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014; 30 (4): 562-564.

30. Tsukamoto M, Hitosugi T, Yokoyama. Perioperative airway management of a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016; 16 (4): 313-316.
31. Gardon MA, Andre CV, Ernenwein D, Teissier N, Bennaceur S. New surgical method of tongue reduction for macroglossia: technical note. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019; 127 (1): 1-7.
32. Gasparini G, Saltarel A, Carboni A, Maggiulli F, Becelli R. Surgical management of macroglossia: discussion of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94 (5): 566-571.
33. Perkins JA. Overview of macroglossia and its treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 17 (6): 460-465.

Correspondencia/Correspondence:

Jesús A Godínez Valdespino

E-mail: jesus.godinez@imss.gob.mx



Implantes cigomáticos. Alternativa de tratamiento en maxilar atrófico. Reporte de caso clínico

Dayanira Lorelay Hernández Nava,* Juan Carlos López Noriega,*
Mario Humberto Rodríguez Tizcareño,§ Enrique Kenji Kawakami Solís[¶]

* Profesor adscrito al Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, DEPeI, FO, UNAM. México.

§ Coordinador del Programa de Alta Especialización en Implantología Quirúrgica y Protésica, DEPeI, FO, UNAM. México.

[¶] Profesor adscrito al Programa de Prótesis, ULA. México.

RESUMEN

Establecer un plan de tratamiento ideal en pacientes con atrofia maxilar severa se ha convertido en un verdadero reto; protesista y cirujano maxilofacial deberán trabajar en interdisciplina para poder rehabilitar al paciente de forma integral. La reabsorción alveolar anterior y la neumatización de los senos maxilares reduce la posibilidad de colocar implantes endoóseos de forma convencional. Se han ideado múltiples procedimientos quirúrgicos con el fin de aumentar el volumen del reborde residual, no obstante, la reconstrucción alveolar no logra mejorar las condiciones óseas o, simplemente, debido a la severidad de la reabsorción, se deben realizar múltiples cirugías o largos periodos de espera. Branemark en 1990, ideó una nueva alternativa para rehabilitar pacientes con atrofia maxilar severa, mediante la colocación de implantes cigomáticos para la rehabilitación total del maxilar, sin necesidad de realizar injertos previamente. Se presenta caso clínico de paciente desdentada superior e inferior, con atrofia maxilar severa, rehabilitada con cuatro implantes cigomáticos en maxilar y en mandíbula implantes convencionales (*All-on-Four*) en la Clínica de Implantología del Postgrado de Odontología, UNAM.

Palabras clave: Edentulismo, atrofia maxilar severa, implantes cigomáticos, injertos óseos.

INTRODUCCIÓN

Más de 40 años han pasado desde el inicio de la oseointegración y en la actualidad continúa el uso de implantes endoóseos como tratamiento ideal para rehabilitar y sustituir órganos dentarios ausentes; es una

opción viable, predecible y frecuente en la práctica odontológica general y especializada.¹ En pacientes con atrofia maxilar severa, en donde no es posible la colocación de implantes convencionales, se han diseñado múltiples tratamientos con el objetivo de alcanzar la calidad y cantidad de hueso necesaria para la colocación de implantes convencionales, como son los injertos extraorales de cresta iliaca, elevaciones de membrana sinusal o colocación de injertos en bloque para aumento de reborde; sin embargo, estos tratamientos aumentan el periodo de espera para la rehabilitación final y la morbilidad.^{1,2}

En 1990, Branemark diseñó un protocolo de tratamiento para los pacientes con atrofia maxilar severa y describe la colocación de implantes cigomáticos, mismos que tienen su anclaje principal en el cuerpo del cigomático, el cual presenta tejido óseo denso con adecuada calidad y volumen, además, provee múltiples posibilidades de ubicación para la reconstrucción maxilar.^{2,3} Estos implantes permiten la adecuada retención y soporte de una prótesis fija sin necesidad de la colocación previa de injertos. Inicialmente, los implantes cigomáticos se utilizaron en pacientes con secuelas de trauma facial, defectos congénitos o con maxilectomías parciales o totales. En pacientes que no cuentan con suficiente hueso y deseen una rehabilitación con prótesis fija, los implantes cigomáticos son una excelente alternativa.^{3,4} El porcentaje de éxito de los implantes cigomáticos es de 95-96% en estudios con seguimiento a 10 años, similar al porcentaje de éxito con implantes endoóseos convencionales.³

La selección del paciente juega un papel importante para la planeación del tratamiento con implantes cigomáticos. Se debe realizar un análisis médico sistemático para descartar patologías que puedan contraindicar el tratamiento y así evitar complicaciones futuras.⁴ La evaluación radiográfica y tomográfica es imprescin-

Recibido: Diciembre 2020. Aceptado: Febrero 2021.

Citar como: Hernández NDL, López NJC, Rodríguez TMH, Kawakami SEK. Implantes cigomáticos. Alternativa de tratamiento en maxilar atrófico. Reporte de caso clínico. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 257-263.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

dible para lograr un diagnóstico adecuado y con ello un tratamiento final predecible.⁵ Bedrossian describe una clasificación para maxilar atrófico en la radiografía panorámica, haciendo mención de tres zonas: zona 1 cuando existe hueso en la zona anterior del maxilar; zona 2 cuando la presencia de hueso se encuentra en premolares y la zona 3 cuando existe ausencia de hueso en la región posterior del maxilar (*Figura 1*).⁴

De acuerdo con la cantidad de hueso presente en cada zona se establece el tipo de tratamiento quirúrgico-protésico:

1. Presencia de hueso en zonas 1 y 2: colocación de implantes inclinados concepto *All-on-Four*.
2. Presencia de hueso en zona 1: colocación de dos implantes cigomáticos y dos convencionales en la zona anterior.
3. Ausencia de hueso en las tres zonas: colocación de cuatro implantes cigomáticos.⁴

La tomografía computarizada es una herramienta de diagnóstico para planificar la colocación de implantes aunado a programas computarizados, es una

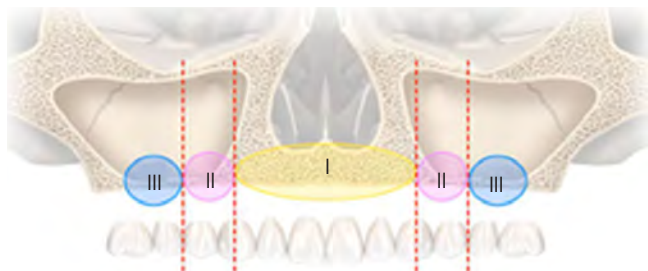


Figura 1: Clasificación de maxilar atrófico, se divide en tres zonas: zona I, anterior; zona II, premolares; y zona III, molares. Fuente: Bedrossian E.⁴

Classification of the atrophic maxilla. It is divided into three zones: anterior zone I; zone II, premolars, and zone III molars. Source: Bedrossian E.⁴

forma de obtener la longitud, diámetro y angulación en donde deben ser colocados (*Figura 2A*).^{5,6} Las indicaciones para la colocación de implantes cigomáticos son principalmente atrofia maxilar severa, reconstrucción de defectos neoplásicos (maxilectomías), pacientes con secuelas de labio y paladar hendidos, fracaso en aumentos de reborde.⁷ Se ofrecen ventajas importantes al colocar implantes cigomáticos en maxilar con atrofia severa, ya que se eliminan los procedimientos como injertos extraorales, que aumentan la morbilidad al tener dos sitios quirúrgicos, injertos óseos en bloque con los que se aumenta el tiempo de integración y osteogénesis.⁸

Se han reportado complicaciones transoperatorias propias de la cirugía, como son hemorragia originada por el daño a las arterias infraorbitaria y alveolar posterior, invasión a la órbita y/o fosa temporal.^{7,9} Para evitar dichas complicaciones, es necesario que se tenga en cuenta el conocimiento previo de las estructuras anatómicas adyacentes. De las complicaciones postoperatorias reportadas con mayor frecuencia está la sinusitis, sobre todo en implantes colocados de forma intrasinusal. Aparicio¹⁰ reportó sinusitis en pacientes hasta 27 meses después de la cirugía. Las lesiones nerviosas en un porcentaje menor, como parestesia y disestesia del nervio infraorbitario y cigomático. La pérdida de un implante se ha reportado posterior a la rehabilitación protésica por complicaciones biomecánicas.

Protocolo quirúrgico

La técnica descrita por Branemark inicialmente colocaba los implantes de forma intrasinusal, lo que implicaba complicaciones sinusales, y debido a la emergencia de las plataformas de los implantes hacia palatino se presentaban complicaciones protésicas y de fonación.⁷ Posteriormente, se reportó la colocación extrasinusal, obteniéndose con esto prácticamente la eliminación de complicaciones sinusales y mejorando la emergencia de la de la plataforma.¹¹ Sin embargo,

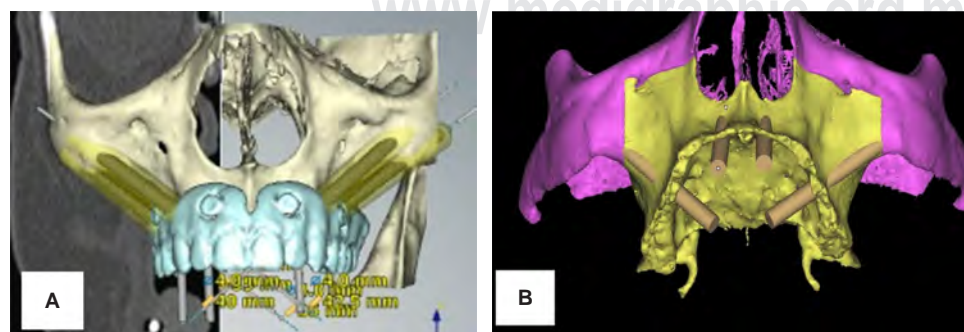


Figura 2:

Imágenes de reconstrucción tomográfica. **A** y **B**) Planeación quirúrgica. Fuente directa.

Tomographic reconstruction images. A and B) Surgical planning. Direct source.

Figura 3:

Fotografías extraorales frontales: **A)** inicial, **B)** final. Fuente directa.

Frontal extraoral photographs: **A)** initial, **B)** final. Direct source.

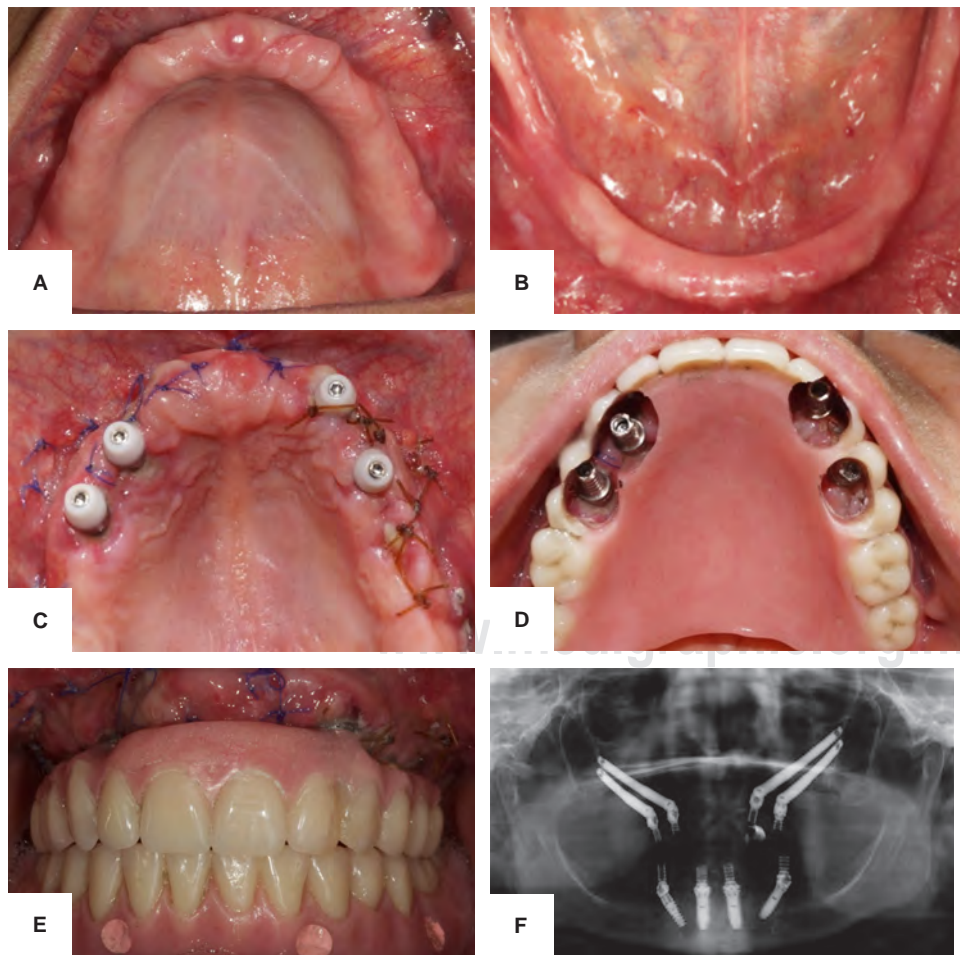


Figura 4:

Fotografías intraorales. **A)** Maxilar inicial. **B)** Mandíbula inicial. **C)** Postoperatorio a 10 días. **D)** Localización de la emergencia de los implantes. **E)** Colocación de prótesis provisional atornillada. **F)** Ortopantomografía que muestra cuatro implantes cigomáticos y cuatro convencionales *All on Four* en mandíbula. Fuente directa.

Intraoral photographs. **A)** Maxilla at the beginning. **B)** Mandible at the beginning. **C)** Postoperative 10-day. **D)** Implant emergence location. **E)** Provisional prosthesis placement. **F)** Orthopantomography showing four zygomatic and four conventional implants «All on Four» in mandible. Direct source.

y dependiendo de la anatomía de cada paciente, los implantes se pueden colocar intra- o extrasinusales.¹²

Rehabilitación protésica

Los implantes cigomáticos pueden ser cargados de manera inmediata porque su longitud permite un anclaje óseo de una o más corticales y, por ende, mayor contacto óseo con la superficie del implante y estabilidad.^{13,14} La prótesis provisional atornillada se coloca de manera inmediata intraquirúrgica y el tiempo de colocación de la prótesis definitiva es de seis a ocho semanas posterior a la colocación, aunque se recomiendan seis meses para lograr la integración de los implantes. En casos donde no se coloque la prótesis de forma transoperatoria, ésta se puede colocar diferida como carga temprana; las opciones de rehabilitación protésica dependerán de las condiciones de los implantes, el tejido periimplantar, pero sobre todo de la línea de sonrisa del paciente y el grado de reabsorción ósea, las opciones incluyen prótesis híbrida con implantes ferulizados o sobredentadura.¹⁴⁻¹⁶

CASO CLÍNICO

Se presenta un caso clínico de paciente femenino de 57 años (*Figura 3A*) de edad desdentada total (maxilar y mandíbula) (*Figura 4A y 4B*), sin datos patológicos relevantes para el padecimiento actual. La paciente acudió al Servicio de Implantología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación (DE-Pel, UNAM) para valoración y tratamiento. Se realizó la evaluación clínica, radiográfica y tomográfica, en la cual se obtuvo un diagnóstico de atrofia maxilar severa (*Figura 2B*). Se planteó la colocación de cuatro implantes cigomáticos para rehabilitación con prótesis fija híbrida. El procedimiento se llevó a cabo sin complicaciones bajo anestesia general previo protocolo para pacientes que requieren hospitalización. Se decidió realizar carga temprana (una semana después) con la prótesis inmediata que se confeccionó previamente.

Se colocaron cuatro implantes cigomáticos intrasinusales, mediante incisión lineal de espesor total, se localizó el agujero y nervio infraorbitario, se diseñó una ventana sinusal y se comenzó el protocolo de fresado, iniciando con una fresa de bola, se colocaron los implantes cigomáticos en los cuales se obtuvo 35 Ncm de torque; posteriormente se colocaron los Multi-Unit y en este caso se decidió dejar la carga inmediata para 10 días posteriores a la cirugía (carga temprana). A los 10 días se presentó la paciente a la clínica y se rehabilitó de forma provisional (*Figura 4C-4E*). Para complementar su tratamiento en la mandíbula se decidió colocar

cuatro implantes (*All on Four*). En la ortopantomografía se observaron implantes en posición y cumpliendo función (*Figura 4F*). En el momento de la colocación de la prótesis es considerable el cambio que se observó en el aspecto físico de la paciente (*Figura 3B*).

DISCUSIÓN

Devolver al paciente la función masticatoria, de fonación, comodidad y calidad de vida se ha convertido en un reto para el tratamiento protésico, el advenimiento de los implantes convencionales cambió la perspectiva de la rehabilitación; sin embargo, en los casos donde no existe hueso suficiente para la colocación de implantes endoósseos convencionales, se ideó la alternativa de tratamiento con implantes cigomáticos en pacientes con atrofia maxilar severa, técnica predecible que logra rehabilitar al paciente en un periodo de tiempo corto.¹⁷⁻¹⁹ La planeación clínica e imagenológica es indispensable para lograr que el tratamiento sea exitoso.¹⁹

CONCLUSIONES

Los implantes cigomáticos son una alternativa predecible para rehabilitar a pacientes con atrofia maxilar severa. Se requiere de un protocolo específico y detallado para realizar un diagnóstico adecuado y establecer que los implantes cigomáticos son realmente la alternativa ideal para los pacientes desdentados con atrofia maxilar severa.

Clinical case

Zygomatic implants. An alternative treatment in atrophic maxilla. Clinical case report

Dayanira Lorelay Hernández Nava,*
Juan Carlos López Noriega,*
Mario Humberto Rodríguez Tizcareño,[§]
Enrique Kenji Kawakami Solís[†]

* Profesor adscrito al Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, DEPel, FO, UNAM. México.

§ Coordinador del Programa de Alta Especialización en Implantología Quirúrgica y Protésica, DEPel, FO, UNAM. México.

† Profesor adscrito al Programa de Prótesis, ULA. México.

ABSTRACT

Establishing an ideal treatment plan in patients with severe maxillary atrophy has become a real challenge. Prosthodontists and maxillofacial surgeons should interdisciplinary work to integrally

rehabilitate the patient. Anterior alveolar resorption and maxillary sinus pneumatization reduce the possibility of endosseous implant placement by conventional surgery. Therefore, multiple surgical approaches have been devised for residual ridge augmentation. However, alveolar reconstruction fails to improve bone conditions, or simply due to the severity of resorption, multiple surgeries must be performed, or long waiting periods must be endured. In 1990, Branemark introduced a new alternative to rehabilitate patients with severe maxillary atrophy by placing zygomatic implants without prior grafting. A clinical case is presented of an edentulous patient with severe maxillary atrophy, rehabilitated with four zygomatic implants in the maxilla and conventional implants in the mandible («All-on-Four») at the Implantology Clinic of the UNAM, DEPEL.

Keywords: Edentulous, severe maxillary atrophy, zygomatic implants, bone grafts.

INTRODUCTION

More than forty years ago, osseointegration began, and today the use of endosseous implants continues as the ideal treatment to rehabilitate and replace missing teeth. It is a viable, predictable, and standard option in general and specialized dental practice.¹ For patients with severe maxillary atrophy in which is impossible to insert conventional implants, multiple treatments have been devised to achieve the quality and quantity of bone for a conventional implant, such as extraoral iliac crest grafts, sinus membrane lift, block grafts for crest augmentation. However, these treatments increase the waiting time for definitive rehabilitation and morbidity.^{1,2}

In 1990, Branemark designed a treatment protocol for patients with severe maxillary atrophy and described the zygomatic implant placement, which the main anchorage is in the zygomatic body, which presents dense bone tissue of adequate quality and volume, in addition to providing multiple location possibilities for maxillary reconstruction.^{2,3} These implants allow good retention and support of a fixed prosthesis without previous grafts. Initially, zygomatic implants were used in patients with sequelae of facial trauma, congenital disabilities, or partial or total maxillectomies. In patients who do not have enough bone and wish to undergo rehabilitation with a fixed prosthesis, zygomatic implants are an excellent option.^{3,4} The success rate for zygomatic implants is 95 to 96% in studies with a 10-year follow-up, similar to that for conventional endosseous implants.³

Patient selection is essential in planning treatment with zygomatic implants. A systematic medical analysis should be performed to rule out pathologies that may contraindicate the treatment and avoid future complications.⁴ Radiographic and tomographic evaluations are essential to achieve an adequate diagnosis and predictable final treatment.⁵ Bedrossian

describes a classification for atrophic maxilla in a panoramic radiograph, considering three zones: zone 1 when bone is in the anterior zone of the maxilla; zone 2, when bone is in premolars; zone 3 when absent bone in the posterior region of the maxilla (*Figure 1*).⁴

Depending on the amount of bone in each area, the type of surgical-prosthetic treatment is established:

1. Presence of bone in zones 1 and 2: inclined implants placement, the concept «All-on-Four».
2. Presence of bone in Zone 1: placement of two zygomatic and two conventional implants in the anterior zone.
3. Absent bone in the three areas: placement of four zygomatic implants.⁴

Computed tomography is a diagnostic tool to plan the placement of the implants together with computerized programs. It is a way to obtain the length, diameter, and angulation where they should be placed (*Figure 2A*).^{1,5,6} Mainly indications for zygomatic implants placement are severe maxillary atrophy, reconstruction of neoplastic defects (maxillectomies), patients with cleft lip and palate sequelae, failure of ridge augmentation.⁷ Significant advantages are offered when placing zygomatic implants in severe maxillary atrophy since procedures such as extraoral grafts are eliminated, which increases morbidity by having two surgical sites and bone block grafts with which integration time and osteogenesis are increased.⁸

Transoperative complications typical of surgery have been reported, such as hemorrhage caused by damage to the infraorbital and posterior alveolar arteries and invasion of the orbit and/or temporal fossa.^{9,7} To avoid these complications, it is necessary to know the adjacent anatomical structures. One of the most frequently reported postoperative complications is sinusitis, especially in intrasinus implant cases. Aparicio¹⁰ reported sinusitis in patients up to 27 months after surgery. Nerve lesions in a smaller percentage, such as paresthesia and dysesthesia of the infraorbital and zygomatic nerve. The loss of an implant has been reported after prosthetic rehabilitation due to biomechanical complications.

Surgical protocol

The technique described by Branemark intrasinus implants was initially placed, which involved sinus complications. Then, due to the emergence of the implant platforms towards the palate, prosthetic and phonation complications took place.⁷

Extrasinus placement was subsequently reported, eliminating sinus complications and improving platform emergence.¹¹ However, depending on each patient's anatomy, they could be intrasinus implants or extrasinus implants.¹²

Prosthetic rehabilitation

Zygomatic implants can be loaded immediately because their length allows bone anchorage of one or more cortices and, therefore, more significant bone contact with the implant surface and stability.^{13,14} The provisional screw-retained prosthesis is intraoperatively placed immediately, and the time for placement of the definitive prosthesis is 6-8 weeks after placement, although six months are recommended to achieve implant integration. In cases where the prosthesis is not intraoperatively placed, it can be placed deferred as early loading. The prosthetic rehabilitation options will depend on the implant conditions, the peri-implant tissue, mainly on the patient's smile line, and the bone resorption grades. Options include hybrid prosthesis with splinted implants or overdenture.¹⁴⁻¹⁶

CLINICAL CASE

A clinical case of a 57-year-old completely edentulous female patient (*Figure 3A*) (maxilla and mandible) is presented (*Figure 4A and 4B*). No relevant pathology data to the current condition. The patient attended the implantology service (*Clínica de Implantología del Postgrado de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México*) for evaluation and treatment. The clinical, radiographic, and tomographic evaluations were carried out, and the diagnosis of severe maxillary atrophy was obtained (*Figure 2B*). For rehabilitation, the placement of four zygomatic implants with a hybrid fixed prosthesis was proposed. The procedure was performed without complications under general anesthesia following the protocol for patients requiring hospitalization. It was decided to carry out early loading (one week later) with the immediate prosthesis previously made.

Four intrasinus zygomatic implants were placed through a full-thickness linear incision; the foramen and infraorbital nerve were located, a sinus window was designed, and the drilling protocol was started. Beginning with a ball drill, the zygomatic implants were placed, obtaining 35 Ncm torque. Subsequently, the Multi-Unit implants were placed, and immediate loading would be at ten days after surgery (early loading). After 10 days, the patient was provisionally

rehabilitated (*Figure 4C-4E*). To complement the treatment in the mandible, it was decided to place four implants («All on Four»). The orthopantomography revealed implants in position and fulfilling function (*Figure 4F*). At the time of the prosthesis placement, a considerable change in patient's physical appearance was observed (*Figure 3B*).

DISCUSSION

Restoring phonation, masticatory function, comfort, and quality of life has become a challenge for prosthetic treatment. Conventional implants changed the perspective of rehabilitation. In cases where there is insufficient bone to place conventional endosseous implants, the treatment alternative with zygomatic implants was devised in patients with severe maxillary atrophy. This predictable technique rehabilitates the patient in a short time.¹⁷⁻¹⁹ Clinical and imaging planning is essential for a successful treatment.¹⁹

CONCLUSIONS

Zygomatic implants are a predictable alternative to rehabilitate patients with severe maxillary atrophy. A specific and detailed protocol is required for a proper diagnosis and to establish that zygomatic implants are ideal for edentulous patients with severe maxillary atrophy.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Stiévenart M, Malevez C. Rehabilitation of totally atrophied maxilla by means of four zygomatic implants and fixed prosthesis: a 6–40-month follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39 (4): 358-363.
2. Bedrossian E, Sullivan RM, Fortin Y, Malo P, Indresano T. Fixed-prosthetic implant restoration of the edentulous maxilla: a systematic pretreatment evaluation method. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66 (1): 112-122.
3. Bedrossian E. Rehabilitation of the edentulous maxilla with the zygoma concept: A 7-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010; 25 (6): 1213-1221.
4. Bedrossian E. Rescue implant concept: the expanded use of the zygoma implant in the graftless solutions. *Dent Clin North Am.* 2011; 55 (4): 745-777.
5. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990; 5 (4): 347-359.
6. Ferrara ED, Stella JP. Restoration of the edentulous maxilla: the case for the zygomatic implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62 (11): 1418-1422.
7. Boyes-Varley JG, Howes DG, Lownie JF, Blackbeard GA. Surgical modifications to the Branemark zygomaticus protocol in the treatment of the severely resorbed maxilla: a clinical report. *J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18 (2): 232-237.

8. Guerrero Barros CA, Sabogal García AL. *Implantes cigomáticos. Atlas de cirugía y prótesis*. Madrid: Ripano; 2011.
9. Block MS. *Color atlas of dental implant surgery*. 3rd ed. China: Saunders, Elsevier; 2011.
10. Aparicio C. *Zygomatic implants: the anatomy guided approach*. London: Quintessence Publishing; 2012.
11. Bedrossian E, Stumpel L, Beckely ML, Indersano T. The zygomatic implant: preliminary data on treatment of severely resorbed maxillae. A clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17 (6): 861-865.
12. Chow J, Hui E, Lee PKM, Li W. Zygomatic implants--protocol for immediate occlusal loading: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64 (5): 804-811.
13. Kato Y, Kizu Y, Tonogi M, Ide Y, Yamane GY. Internal structure of zygomatic bone related to zygomatic fixture. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63 (9): 1325-1329.
14. Nkenke E, Hahn M, Lell M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Stech B et al. Anatomic site evaluation of the zygomatic bone for dental implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 2003; 14 (1): 72-79.
15. Rigolizzo MB, Camilli JA, Francischone CE, Padovani CR, Branemark PI. Zygomatic bone: anatomic bases for osseointegrated implant anchorage. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005; 20 (3): 441-447.
16. Wu YQ, Zhang ZY, Zhang CP, Huang W, Sun J, Zhang ZY. The installation of zygomatic implants and drilling guide. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2006; 41 (3): 140-143.
17. Ahlgren F, Storksén K, Tornes K. A study of 25 zygomatic dental implants with 11 to 49 months' follow-up after loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 21 (3): 421-425.
18. Al-Nawas B, Wegener J, Bender C, Wagner W. Critical soft tissue parameters of the zygomatic implant. *J Clin Periodontol*. 2004; 31 (7): 497-500.
19. Bedrossian E, Rangert B, Stumpel L, Indresano T. Immediate function with the zygomatic implant: a graftless solution for the patient with mild to advanced atrophy of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 21 (6): 937-942.

Correspondencia/Correspondence:

Dayanira Lorelay Hernández Nava

E-mail: cmfdayanira@fo.odonto.unam.mx



Tumor de la infancia infrecuente y localmente agresivo: reporte de caso de fibroma ameloblástico

Francisco Javier Félix Rojas,* Luis Alonso Salazar Navarro,*§ Julio Benítez Pascual,* Efrén Rafael Ríos Burgueño,¶ Ricardo Ochoa Viedas,¶ Cynthia Marina Urias Barreras*¶

* Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa. México.

§ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital General Regional No. 1, IMSS. México.

¶ Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. México.

RESUMEN

Introducción: El fibroma ameloblástico es un tumor odontogénico mixto, benigno e infrecuente; constituye 1.5-6.5% de los tumores odontogénicos. Se considera un tumor de la infancia, con ligera predilección por el género masculino y fuerte por la región posterior de la mandíbula. Su tratamiento más común, enucleación y curetaje es controversial, debido a la posibilidad de recurrencia y transformación maligna. **Presentación del caso:** Se reporta un caso de paciente femenino de 12 años, con aumento de volumen asintomático en mandíbula del lado izquierdo. Radiográficamente, se observó una zona radiolúcida multilocular, en cuerpo mandibular y rama ascendente, asociada a un segundo molar inferior impactado y desplazado. Se realizó enucleación y curetaje con colocación de aloinjerto. En el examen microscópico, se observó una proliferación neoplásica de células mesenquimales sobre un estroma mixoide similar a la papila dental, y de células epiteliales dispuestas en folículos y cordones, sin formación de tejidos dentales duros. Por persistencia de la lesión, se realizó una reintervención quirúrgica con resección mandibular y colocación de placas de titanio. Después de 30 meses de seguimiento, la paciente se encuentra libre de lesión y en proceso de rehabilitación oral. **Conclusión:** El fibroma ameloblástico puede mostrar un comportamiento agresivo persistente a un tratamiento conservador y requerir una intervención quirúrgica radical, por lo que el seguimiento a largo plazo es indispensable.

Palabras clave: Tumor odontogénico, fibroma ameloblástico, mandíbula, fibroodontoma.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al fibroma ameloblástico (FA) como un tumor mixto raro, benigno y verdadero, compuesto por mesénquima odontogénica que se asemeja a la papila dental y tejido epitelial, que a su vez se asemeja a la lámina dental y al órgano del esmalte, en el que no hay tejidos dentales duros. Constituye 1.5-6.5% de todos los tumores odontogénicos, y se presenta principalmente entre la primera y la segunda décadas de la vida, la edad promedio es a los 14.9 años.¹⁻⁴

Tiene ligera predilección por el género masculino, la proporción M:F es 1.4:1. La región posterior de la mandíbula es su localización más común, con una proporción mandíbula:maxilar de 3.3:1. Clínicamente, aparece con aumento de volumen asintomático, de crecimiento lento y puede causar expansión ósea con deformidad facial.¹⁻⁶ Radiográficamente, el FA se presenta como una lesión radiolúcida bien definida, unilocular o multilocular, asociada con un diente impactado en la mayoría de los casos y a menudo se observa reabsorción radicular y perforación de las corticales óseas.^{1,3}

Macroscópicamente, el tumor es sólido, con una superficie externa lisa y puede estar encapsulado.¹ Microscópicamente, la neoplasia muestra dos componentes, el componente mesenquimal, mixoide y que recuerda a la papila dental; y el componente epitelial, que puede observarse en cordones de células cúbicas a columnares, con engrosamientos que incluyen áreas tipo retículo estrellado entre las células epiteliales periféricas similar a folículos dentales. Además, en algunos casos se observa una cápsula fibrosa.^{1,3,7-9}

El tratamiento del FA generalmente implica un enfoque quirúrgico conservador en lesiones pequeñas;

Recibido: Mayo 2021. Aceptado: Agosto 2021.

Citar como: Félix RFJ, Salazar NLA, Benítez PJ, Ríos BER, Ochoa VR, Urias BCM. Tumor de la infancia infrecuente y localmente agresivo: reporte de caso de fibroma ameloblástico. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 264-271.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

sin embargo, se reporta recurrencia en 16% de los casos tratados de manera ultraconservadora. En caso de lesiones extremadamente destructivas y recurrentes, se recomienda la cirugía radical. La transformación maligna a un fibrosarcoma ameloblástico (FSA) es infrecuente, pero en 50% de los casos surge de un FA recurrente.^{1,2,4,5,8}

Se presenta un caso de FA en mandíbula posterior, persistente a un manejo quirúrgico conservador, requiriendo un tratamiento quirúrgico radical.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 12 años de edad, fue remitida al Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del IMSS (HGR 1), presentando asimetría facial por aumento de volumen en el tercio inferior izquierdo, con tiempo de evolución desconocido (*Figura 1A*). En el interrogatorio, la paciente negó parestesia, dolor y movilidad de los órganos dentales (OD); además, sus antecedentes médicos personales y heredofamiliares no contribuyeron al padecimiento actual. Intraoralmente, se observó expansión de las corticales óseas y ausencia del OD 37; sin embargo, la mucosa estaba intacta y no dolorosa a la palpación.

Radiográficamente, la ortopantomografía (OPG) evidenció una gran lesión radiolúcida multilocular, expansiva, con bordes escleróticos y diminutas zonas radiopacas, con reabsorción radicular del OD 35 y 36, así como desplazamiento del OD 37 hacia el borde basal mandibular (*Figura 1B*). Por las características clínicas, radiográficas y el involucramiento de un OD, el diagnóstico diferencial incluyó una lesión de origen odontogénico benigna como quiste dentígero, queraquiste odontogénico y FA. Bajo anestesia general y con intubación orotraqueal, se procedió a la enucleación y curetaje de la lesión, que mostró características fibrosas y se desprendía en porciones (*Figura 1C*), el OD 37 también se extrajo. Después se colocó injerto alógeno, la paciente se revirtió sin complicaciones y fue dada de alta siete días después.

Macroscópicamente, el espécimen multifragmentado de tejido blando en conjunto midió 3.0 x 3.0 x 2.0 cm, de forma y superficie irregular, color café claro y de consistencia firme, con pieza dental correspondiente a OD 37 (*Figura 2A*). Microscópicamente, se observó una neoplasia odontogénica mixta benigna, caracterizada por la proliferación bien delimitada de células cúbicas a columnares de tipo ameloblástico, con núcleos fusiformes y polarización distal a la membrana basal y de moderado a escaso citoplasma, dispuestas en cordones, nidos y folículos, cuyo interior mostró células fusiformes de tipo retículo estrellado,

sobre un estroma mixoide, con proliferación de células mesenquimales, con áreas de hiper celularidad, así como un foco de calcificaciones distróficas (*Figura 2B-2F*). Se emitió el diagnóstico de FA.

Dos meses después de la cirugía, se solicitó una OPG para el control radiográfico, sin evidencia de alteraciones (*Figura 3A*). A los seis meses de seguimiento, una OPG evidenció una zona radiolúcida mal definida, con bordes irregulares, en el área del injerto óseo (*Figura 3B*), se interpretó como persistencia de la lesión y se remitió a la paciente al Centro Médico de Pediatría del IMSS, UMAE, en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, para un tratamiento quirúrgico radical, que consistió en una resección mandibular con colo-



Figura 1: **A)** Aumento de volumen en el tercio facial inferior izquierdo. **B)** Lesión mandibular expansiva y destructiva con OD 37 impactado y desplazado. **C)** Enucleación quirúrgica.

A) Swelling in facial left lower third. **B)** Expansive and destructive mandibular lesion with impacted and displaced DO 37. **C)** Surgical enucleation.

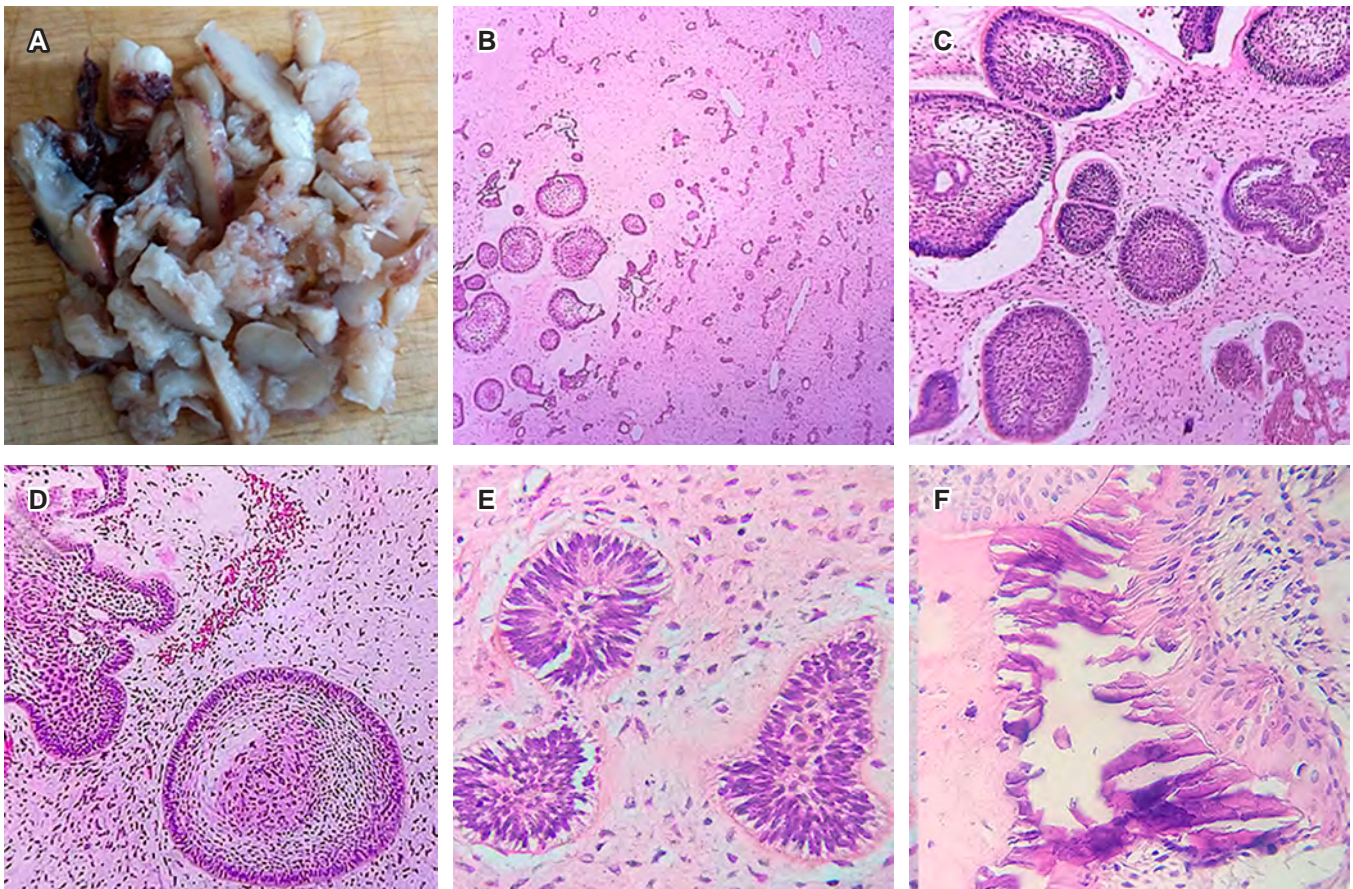


Figura 2: **A)** Características macroscópicas del espécimen. **B, C)** Cordones, nidos y folículos de epitelio ameloblástico dispuestos sobre una proliferación de células mesenquimales (H&E, 40x/100x). **D, E)** Nidos con células epiteliales cilíndricas en empalizada y con polarización inversa, dispuestos entre células mesenquimales ovales o fusiformes (H&E, 100x/400x). **F)** Área de calcificación distrófica (H&E, 400x).

A) Specimen's macroscopic features. **B, C)** Ameoblastic epithelium's cords, nests and follicles arranged on a mesenchymal cell proliferation (H&E, 40x/100x). **D, E)** Nests with palisade cylindrical epithelial cells with reverse polarization, arranged between oval or spindle-shaped mesenchymal cells (H&E, 100x/400x). **F)** Dystrophic calcification area (H&E, 400x).

cación de placas de titanio e injerto microvascularizado de peroné (*Figura 3C*).

Ocho meses después, extraoralmente se observó ligera asimetría facial (*Figura 4A*). Al realizar el examen intraoral, se observó la mucosa en condiciones normales (*Figura 4B*). Después de 30 meses de seguimiento, la paciente se encuentra libre de lesión y en proceso de rehabilitación oral mediante la colocación de implantes, con el objetivo de devolver la función masticatoria y estética (*Figura 3D*).

DISCUSIÓN

El FA es un tumor odontogénico mixto benigno, relativamente infrecuente, que se presenta principalmente entre la primera y la segunda décadas de vida,

con una media de edad a los 14 años y la mayoría de los casos ocurren antes de los 22 años;¹ sin embargo, en la literatura existen casos reportados en pacientes de siete semanas de edad,³ y en pacientes de 38 años.⁴ Este tumor tiene ligera predilección por el género masculino.¹ En un análisis de 172 casos de FA, las diferencias en la distribución de género no fueron estadísticamente significativas.⁵ Su localización más común es la mandíbula en la región posterior y la mayoría de las lesiones del maxilar se presentan en la región anterior.⁵ No obstante, Côrte et al.⁶ reportaron un caso de FA en el segmento mastoideo del hueso temporal.

Clinicamente, esta lesión generalmente presenta aumento de volumen y expansión ósea con deformidad facial. Radiográficamente, el FA presenta radio-

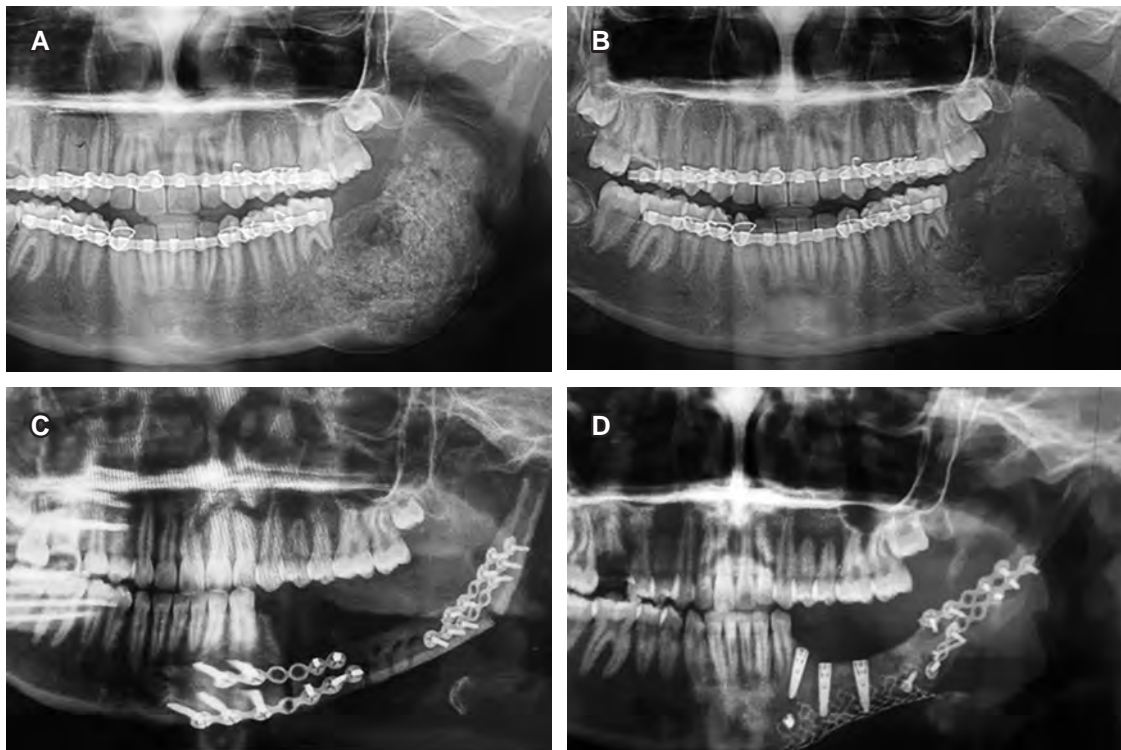


Figura 3: **A)** Injerto óseo y ausencia de lesión. **B)** Área radiolúcida irregular en la zona del injerto óseo. **C)** Placa de titanio colocada en la segunda intervención quirúrgica. **D)** Implantes dentales y ausencia de lesión.

A) Bone graft and lesion absence. B) Irregular radiolucent area in the bone graft region. C) Titanium plate placed the second surgical intervention. D) Dental implants and lesion absence.

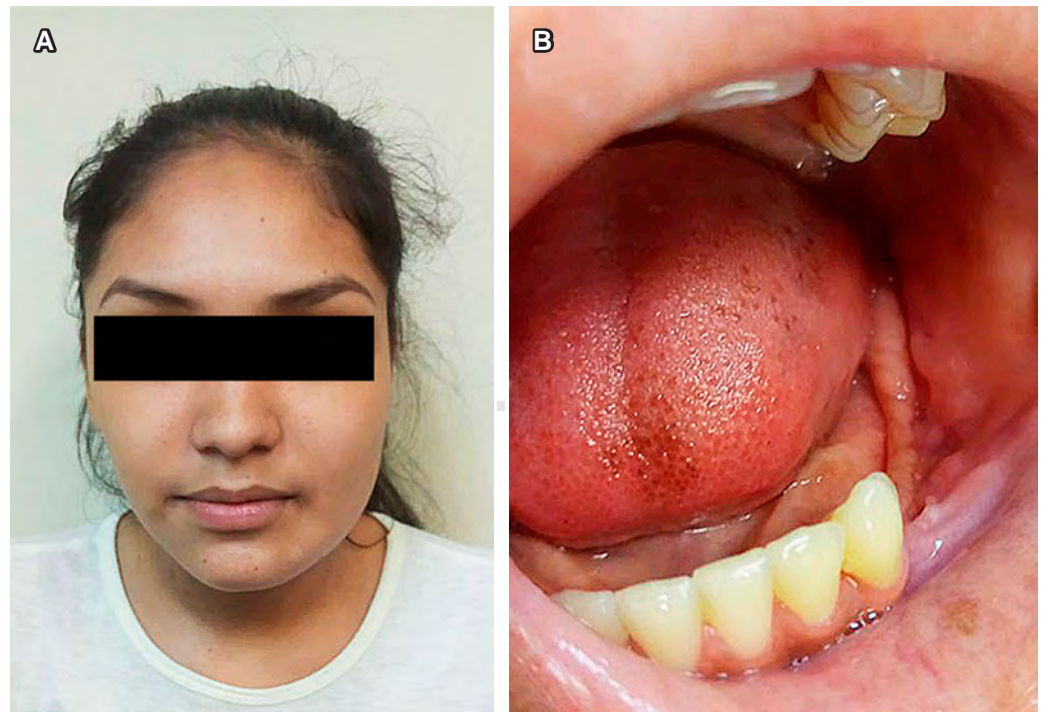


Figura 4:

Apariencia extraoral e intraoral posterior a la segunda intervención quirúrgica.

Extra oral and intra oral appearance after the second surgical intervention.

lucencias uniloculares o multiloculares bien definidas, con asociación a un diente impactado o retenido hasta en 80% de los casos;¹ debido a esto, autores mencionan que a menudo esta lesión suele confundirse con ameloblastoma y quiste dentígero.⁷ Las lesiones uniloculares generalmente son pequeñas y asintomáticas, mientras que las multiloculares se asocian a lesiones más grandes y destructivas,^{1,7} siendo estas características clínicas y radiográficas consistentes con nuestros hallazgos.

Dentro de las características histopatológicas del FA, cuando el cambio inductivo ha resultado en el depósito de dentina o dentina más esmalte, se denominaba fibrodentinoma ameloblástico (FDA) y fibroodontoma ameloblástico (FOA), respectivamente.^{1,7} La actual clasificación de la OMS enfatiza que dicha formación de tejido duro suele ser la primera etapa de la maduración y es más compatible con un odontoma en desarrollo.^{1,8,9} Esta postura sigue siendo controversial, ya que se reconoce que algunas de estas lesiones (FDA, FOA) pueden alcanzar grandes tamaños y surgir en grupos de edad que no siempre son consistentes con una lesión hamartomatosa como los odontomas,⁹ tal como Chrcanovic et al.¹⁰ observaron en su análisis, en donde algunos casos de FDA y FOA afectaron a pacientes mayores de 20 años, lo que supera la edad de una formación dental esperada. Además, la edad media de los pacientes con estas lesiones fue muy similar, lo que no respalda el concepto de maduración progresiva de estas afecciones tumorales, sugiriendo que algunos FDA y FOA son lesiones verdaderamente neoplásicas.

Últimamente se han reportado características moleculares de estos tumores odontogénicos mixtos, mencionando que FA, FDA y FOA muestran mutaciones en el gen BRAF en su componente mesenquimal, a diferencia del odontoma que no evidencia dicha alteración, sugiriendo que al menos un grupo de FA, FDA y FOA son molecularmente distintos del odontoma, y pueden representar entidades distintas y ser neoplásicas.¹¹

El manejo del FA puede ser un desafío y actualmente no existe un consenso claro con respecto a un enfoque quirúrgico óptimo. El tratamiento puede variar desde un método conservador como enucleación y curetaje, o tratamientos radicales como la resección marginal o segmentaria. Los tumores pequeños y asintomáticos (especialmente en niños pequeños), se extirpan de forma conservadora y para los tumores extensos y destructivos se recomienda cirugía radical.^{1,2}

De Campos et al.⁸ reportan el caso de un paciente pediátrico con diagnóstico de FA localmente agresivo

tratado con cirugía conservadora, con un seguimiento a 12 años y sin recurrencia de la lesión, por lo que sugieren que el tratamiento conservador en pacientes jóvenes es eficaz y tiene la ventaja de reducir la morbilidad quirúrgica. Respecto a esto, Mosby³ y Buchner⁵ proponen que el tratamiento conservador en ocasiones puede resultar en una recurrencia, que en realidad es la proliferación del tumor residual. Por otra parte, Sanadi et al.² presentan el caso de una paciente adulta tratada inicialmente con cirugía radical, tomando en cuenta la posibilidad de recurrencia y transformación maligna que tiene esta lesión. Buchner et al.⁵ exponen que las tasas de recurrencia podrían estar sesgadas, ya que generalmente los estudios que informan las tasas relativamente altas de recurrencia y transformación maligna, se basan principalmente en reportes de casos compilados de la literatura, y por tal razón no pueden estimarse con precisión. No obstante, se ha cuestionado si los protocolos de tratamiento del FA deberían ser revisados, ya que 44% de los FSA surgen de FA recurrentes.^{12,13} Recientemente, se han identificado características moleculares del FSA, resaltando mutaciones frecuentes en BRAF y ocasionales en NRAS, y se propone que los FSA deberían ser analizados para estas mutaciones, dada la disponibilidad de fármacos prometedores aprobados dirigidos al gen BRAF mutante.¹⁴

En nuestro caso se utilizó un enfoque conservador como primera intervención quirúrgica, teniendo en cuenta la edad de la paciente, y posteriormente un enfoque quirúrgico radical por persistencia de la lesión. Cada caso debe tener un tratamiento quirúrgico individualizado, con una inspección cuidadosa, tomando en cuenta la edad del paciente, el tamaño de la lesión, los hallazgos histopatológicos, la posible recurrencia y su transformación maligna.

CONCLUSIÓN

El FA puede mostrar un comportamiento agresivo persistente a un tratamiento conservador y requerir una intervención quirúrgica radical, por lo que el seguimiento a largo plazo es indispensable.

Clinical case

Uncommon and locally aggressive tumor of childhood. An ameloblastic fibroma case report

Francisco Javier Félix Rojas,*
Luis Alonso Salazar Navarro,*§

Julio Benítez Pascual,* Efrén Rafael Ríos Burgueño,†
Ricardo Ochoa Viedas,†
Cynthia Marina Urias Barreras*,†

* Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

§ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital General Regional No. 1, IMSS, México.

† Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

ABSTRACT

Introduction: Ameloblastic fibroma is a rare, benign, mixed odontogenic tumor which represents 1.5-6.5% of odontogenic tumors. It is considered a tumor of childhood, with a slight predilection for the male gender. Its most common site of occurrence is the posterior region of the mandible. Its most common treatments, enucleation, and curettage are controversial due to the possibility of recurrence and malignant transformation. **Case report:** A case of a 12-year-old female patient is reported, with asymptomatic swelling in the left mandible. Radiographically, a multilocular radiolucent area was observed, in the mandibular body and ascending ramus, associated with an impacted and displaced lower second molar. Enucleation and curettage were performed with allograft placement. Microscopic examination revealed a neoplastic proliferation of mesenchymal cells on a myxoid stroma similar to the dental papilla, and of epithelial cells arranged in follicles and cords, with no hard dental tissues. Due to lesion persistence, another surgical intervention was performed with mandibular resection and titanium plates placement. After a thirty months follow-up, the patient does not have lesions and undergoing oral rehabilitation. **Conclusion:** Ameloblastic fibroma may show an aggressive persistent behavior to a conservative treatment and a radical surgical intervention could be necessary, so long-term follow-up is essential.

Keywords: Odontogenic tumor, ameloblastic fibroma, mandible, fibroodontoma.

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defines ameloblastic fibroma (AF) as a rare, benign, true mixed tumor composed of odontogenic mesenchyme resembling dental papilla and epithelial tissue similar to the odontogenic epithelium, without dental hard tissues. It represents 1.5-6.5% of odontogenic tumors and mainly occurs between the first and second decades of life (the mean age is 14.9 years).¹⁻⁴

AF has a slight predilection for the male gender, with male-female ratio of 1.4:1. It is seen most frequently in the mandibular posterior region with a mandible to maxilla ratio of 3.3:1. Clinically, it appears with slow-growing, asymptomatic swelling and may cause jaw expansion with facial deformity.¹⁻⁶ Radiographically, AF presents as a well-defined, unilocular or multilocular, radiolucent lesion associated with an impacted tooth in most cases, and root resorption and cortical bone perforation may be observed.^{1,3}

Macroscopically, it is a solid tumor with a smooth external surface and may be encapsulated.¹ Microscopically, the neoplasm shows two components: the mesenchymal component, myxoid and reminiscent of the dental papilla; and the epithelial component, which can be observed in cords of cuboidal to columnar cells, with thickenings that include stellate reticulum-like areas between peripheral epithelial cells similar to dental follicles. In addition, in some cases a fibrous capsule is observed.^{1,3,7-9}

AF treatment generally involves a conservative surgical approach in small lesions. However, a rate of recurrence is reported in 16% of cases ultra-conservatively treated. When extremely destructive and recurrent lesions, radical surgery is recommended. Malignant transformation to ameloblastic fibrosarcoma (AFS) is rare, but arises from a recurrent AF in 50% of cases.^{1,2,4,5,8}

An AF case in the posterior mandible is presented, persistent after conservative surgical management, requiring radical surgical treatment.

CASE REPORT

A 12-year-old female patient, referred to an oral and maxillofacial surgery area (*Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del IMSS HGR 1*) presenting a facial asymmetry due to swelling in the left lower third, with unknown evolution time (*Figure 1A*). The patient denied paresthesia, pain and tooth mobility. Her personal and familiar medical history did not contribute to this condition. Intraorally, cortical bone expansion and absence of dental organ (DO) 37 were observed. However, the mucosa was intact and not painful to palpation.

Radiographically, the orthopantomograph (OPG) showed a large, expansive, multilocular radiolucent lesion with sclerotic borders and tiny radiopaque areas, with root resorption of DO 35 and 36, as well as tooth 37 mobility towards the mandibular basal border (*Figure 1B*). Due to the clinical and radiographic features and the involvement of a DO, the differential diagnosis included a lesion of benign odontogenic origin such as dentigerous cyst, odontogenic keratocyst and AF. Under general anesthesia and orotracheal intubation, enucleation and curettage of the lesion was performed, which showed fibrous characteristics and was detached in portions (*Figure 1C*). DO 37 was also extracted. Subsequently, an allogeneic graft was placed; the patient reverted without complications and was discharged seven days later.

Macroscopically, the fragmented soft tissue specimen measured 3.0 × 3.0 × 2.0 cm, irregular

in shape and surface, light brown color and firm consistency, corresponding to DO 37 (*Figure 2A*). Microscopically, a benign mixed odontogenic neoplasm was observed. It was featured by the well-defined proliferation of cuboidal to columnar ameloblastic cells, with spindle-shaped nuclei and distal polarization to the basement membrane and moderate to scarce cytoplasm. They were arranged in cords, nests and follicles; their interior showed stellate-reticulum like spindle cells, on a myxoid stroma, with proliferation of mesenchymal cells, exhibiting areas with hypercellularity, as well as a focus of dystrophic calcifications (*Figure 2B-2F*). The diagnosis of AF was issued.

Two months after surgery, an OPG for radiographic control showed that there was no evidence of alterations (*Figure 3A*). At six months follow-up, an OPG revealed a poorly defined radiolucent area, with irregular borders, in the bone graft area (*Figure 3B*). It was interpreted as persistence of the lesion and the patient was referred to a pediatric hospital (*Centro Médico de Pediatría del IMSS, UMAE*) in Guadalajara, Jalisco, Mexico, for a radical surgical treatment, which consisted of a mandibular resection with titanium plates placement and a microvascularized fibular graft (*Figure 3C*).

Eight months later, slight facial asymmetry is observed extra orally (*Figure 4A*). On intraoral examination, the mucosa was observed in standard conditions (*Figure 4B*). After a thirty-month follow-up, the patient is free of lesions and is in an oral rehabilitation process through implants placement, with the aim of recovering masticatory function and aesthetics (*Figure 3D*).

DISCUSSION

AF is a relatively uncommon benign mixed odontogenic tumor that occurs primarily in the first to second decades of life, with a mean age of 14 years and most cases occur before 22.¹ However, cases of 7-week-old patients³ and also 38-year-old patients have been reported in literature.⁴ This tumor has a slight predilection for the male gender.¹ In an analysis of 172 AF cases, differences in gender distribution were not statistically significant.⁵ Its most common location is the mandible in the posterior region and most of the maxillary lesions occur in the anterior region.⁵ However, Côrte et al.⁶ reported an AF case in the mastoid segment of the temporal bone.

Clinically, this lesion in general presents swelling and cortical expansion with facial deformity. Radiographically, AF shows unilocular

or multilocular well-defined radiolucencies, associated with an impacted tooth up to 80% of cases.¹ Due to this, some authors mention that this lesion is often confused with ameloblastoma and dentigerous cyst.⁷ Usually unilocular lesions are small and asymptomatic, while multilocular ones are associated with larger and more destructive lesions.^{1,7} These clinical and radiographic features being consistent with our findings.

When an inductive modification produced a deposition of dentin or dentin plus enamel, this histopathological feature was called ameloblastic fibrodentinoma (AFD) and ameloblastic fibroodontoma (AFO) respectively.^{1,7} The current WHO classification emphasizes that such hard tissue formation is usually the first stage of maturation and is more consistent with a developing odontoma.^{1,8,9} This position remains controversial as it is recognized that some of these lesions (AFD, AFO) may reach large sizes and arise in age groups which are not always consistent with a hamartomatous lesion such as odontomas,⁹ as observed by Chrcanovic et al.¹⁰ they found some cases of AFD and AFO affected patients older than 20 years, which exceeds the expected age for dental formation. Furthermore, the mean age of patients with these lesions was very similar, which does not support the concept of progressive maturation of these tumoral conditions, and suggests that some AFDs and AFOs are truly neoplastic lesions.

Recently, some molecular features of these mixed odontogenic tumors have been reported, pointing out that AF, AFD and AFO show BRAF gene mutations in the mesenchymal component, unlike odontoma which does not show such alteration, suggesting that at least a subset of AF, AFD, and AFO are molecularly distinct from odontoma, and may represent distinct entities and be neoplastic.¹¹

AF management could be a challenge. Currently there is no consensus regarding to the best surgical approach. Treatment may vary from a conservative method as enucleation and curettage, to radical treatments such as marginal or segmental resection. Small and asymptomatic tumors (especially in little children) are conservatively removed and for extensive and destructive tumors a radical surgery is recommended.^{1,2}

De Campos et al.⁸ report the case of a pediatric patient diagnosed with locally aggressive AF who underwent conservative surgery, with a 12 years follow-up and no signs of recurrence of the lesion, which suggests that a conservative treatment in young patients is effective and offers a reducing

surgical morbidity. Regarding this, Mosby et al.³ and Buchner et al.⁵ suggest that conservative treatment may sometimes cause recurrence, which actually is the proliferation of a residual tumor. On the other hand, Sanadi et al.² report the case of an adult patient who underwent radical surgery at the beginning, considering the possibility of recurrence and malignant transformation of this lesion. Buchner et al.⁵ state that the recurrence rates could be biased as the studies reporting relatively high rates of recurrence and malignant transformations are mainly based on case reports available in the literature, thus cannot be calculated accurately. However, it has been questioned whether AF treatment protocols should be reviewed, since 44% of AFS arise from recurrent AF.^{12,13} Recently, AFS molecular features have been identified, highlighting frequent BRAF and occasional NRAS mutations and it has been suggested that AFS should be tested for these mutations, given the availability of approved promising drugs targeting the mutant BRAF gene.¹⁴

In our case a conservative approach was used as the first surgical intervention, considering patient's age and later a radical surgical approach due to the lesion persistence. There must be an individualized surgical treatment in each and every case, with a careful inspection, considering the patient's age, lesion size, histopathological findings, possibility of recurrence and malignant transformation.

CONCLUSION

AF may show an aggressive persistent behavior to a conservative treatment and a radical surgical intervention could be necessary, so long-term follow-up is essential.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Takata T, Slootweg PJ. *Odontogenic and maxillofacial bone tumours*. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, eds. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. pp. 222-223.
2. Sanadi A, Shah SJ, Golgire S, Shetti S. Highly proliferative ameloblastic fibroma: a rare entity. *Contemp Clin Dent*. 2018; 9 (4): 656-658.
3. Mosby EL, Russell D, Noren S, Barker BF. Ameloblastic fibroma in a 7-week-old infant: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56 (3): 368-372.
4. Tozoglu S, Hatipoglu M, Aytekin Z, Gurer EI. Extensive ameloblastic fibroma of the mandibula in a female adult patient: A case report with a follow-up of 3 years. *Eur J Dent*. 2016; 10 (1): 139-143.
5. Buchner A, Vered M. Ameloblastic fibroma: a stage in the development of a hamartomatous odontoma or a true neoplasm? Critical analysis of 162 previously reported cases plus 10 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 116 (5): 598-606.
6. Côte AF, Moura CP, Filipe JP, Vaz R, Sucesso MDB, Pereira J et al. Ameloblastic fibroma with an unusual location. *Otol Neurotol*. 2018; 39 (10): 1176-1178.
7. Khande KC, Mograwala HJ, Halli RC, Hebbale MA. Ameloblastic fibroma mimicking dentigerous cyst: a diagnostic dilemma. *Ann Maxillofac Surg*. 2019; 9 (1): 201-204.
8. De Campos WG, Esteves CV, Paiva GA, Zambon CE, Rocha AC, Lemos CA. Successful management of a gigantic ameloblastic fibroma: a 12-year follow-up. *Ann Maxillofac Surg*. 2019; 9 (1): 197-200.
9. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch*. 2018; 472 (3): 331-339.
10. Chrcanovic BR, Gomez RS. Ameloblastic fibrodentinoma and ameloblastic fibro-odontoma: an updated systematic review of cases reported in the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75 (7): 1425-1437.
11. Coura BP, Bernardes VF, de Sousa SF, Diniz MG, Moreira RG, de Andrade BAB et al. Targeted next-generation sequencing and allele-specific quantitative PCR of laser capture microdissected samples uncover molecular differences in mixed odontogenic tumors. *J Mol Diagn*. 2020; 22 (12): 1393-1399.
12. Munisekhar MS, Shylaja S, Kumar RV, Rao KA, Patil SR, Alam MK. Ameloblastic fibrosarcoma - a rarity? *JPRAS Open*. 2019; 21: 56-62.
13. Onda T, Yamazaki A, Hayashi K, Iwasaki T, Hashimoto K, Takano M. Ameloblastic fibroma in mandibular anterior tooth region: a case report. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2021; 62 (1): 49-54.
14. Agaimy A, Skalova A, Franchi A, Alshagroud R, Gill AJ, Stoeher R et al. Ameloblastic fibrosarcoma: clinicopathological and molecular analysis of seven cases highlighting frequent BRAF and occasional NRAS mutations. *Histopathology*. 2020; 76 (6): 814-821.

Correspondencia/Correspondence:

Cynthia Marina Urias Barreras

E-mail: cynthia.urias@uas.edu.mx



Enfermedad periodontal asociada al tratamiento oncológico no quirúrgico: una revisión de la bibliografía

Danna Isabella Ysla Huallpa,* Ana Ximena Moses Augusto,§ Arnaldo Alfredo Munive Méndez[¶]

* Residente de Periodoncia.

§ Docente de Periodoncia.

¶ Docente de Ortodoncia.

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial caracterizada por la pérdida de soporte de los dientes. Ésta puede agravarse dependiendo de la condición sistémica de los pacientes; en situaciones tales como el tratamiento oncológico, los procedimientos pueden alterar las estructuras de soporte periodontal. Por ello, el presente artículo tiene como objetivo revisar en la literatura la asociación de la enfermedad periodontal con el tratamiento oncológico. **Material y métodos:** Para la presente revisión se realizó una búsqueda en las bases de datos (SciELO y MEDLINE), utilizando las palabras clave para SciELO: agentes antineoplásicos, radioterapia, enfermedad periodontal, neoplasias, periodontitis y para la base de datos MEDLINE: «antineoplastic agents», «radiotherapy», «periodontal disease», «neoplasms» y «periodontitis». Las investigaciones consultadas para el presente artículo de acuerdo con los criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales, observacionales y descriptivos, priorizando los artículos de los últimos siete años, no se hizo restricciones en el idioma, se excluyeron estudios en animales. **Conclusiones:** El tratamiento oncológico genera un estado proinflamatorio celular que agudiza la enfermedad periodontal incrementando el riesgo de destrucción en los tejidos periodontales. Por ello, se recomienda un manejo clínico adecuado que controle los efectos adversos al periodonto.

Palabras clave: Agentes antineoplásicos, radioterapia, enfermedad periodontal, neoplasias, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La relación que existe entre la periodontitis y el cáncer no es nada novedosa, de hecho, realizando la búsqueda de artículos relacionados, se han publicado un gran número de estudios en los que se ha podido constatar que la enfermedad de las encías y el tejido de soporte de la cavidad bucal aumenta, y en gran porcentaje, el riesgo de distintos tumores. Se dice que esta asociación podría deberse a la elevada y continua presencia de mediadores de la inflamación derivados de la agresión bacteriana en la periodontitis, asimismo, la relación que existe entre el cáncer y la enfermedad periodontal podría deberse a que esta enfermedad trae consigo y con su tratamiento distintos síntomas y signos que afectan la cavidad bucal, adecuando el medio para que se convierta en el huésped ideal de distintos periodonto-patógenos.¹

El tratamiento intensivo de una enfermedad como el cáncer produce efectos inevitables que pueden ser muy tóxicos, algunos pueden ser irreversibles en las células normales, sobre todo en aquellas de recambio rápido como lo son las del epitelio bucal, por lo tanto, hay evidencia múltiple que muestra los efectos sintomáticos durante y después de estos tratamientos oncológicos, que desarrollan en el paciente un estado significativo agudo de malestar e incapacidad bucal, ocasionándole distintas afecciones bucales, dentro de éstas la enfermedad periodontal. La cavidad oral se considera sensible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia y de la radiación, ya que los riesgos aumentan por el resultado de la agregación de otros factores, como por ejemplo la microbiota compleja y diversa, el trauma en los tejidos orales durante la función oral normal, infecciones fúngicas como candidiasis y otras bacterianas, todo esto sumado a la deficiente higiene oral que suelen tener los

Recibido: Noviembre 2020. Aceptado: Octubre 2021.

Citar como: Ysla HDI, Moses AAX, Munive MAA. Enfermedad periodontal asociada al tratamiento oncológico no quirúrgico: una revisión de la bibliografía. Rev Odont Mex. 2021; 25 (3): 272-279.

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam

pacientes afectados por el cáncer, debido a que la condición inmunosupresora y psicológica del individuo enfermo de cáncer no le permite, en la mayoría de los casos, tener como prioridad la salud bucal.²

El papel que desempeñan tanto el médico como el odontólogo en este tipo de pacientes sistémicamente comprometidos es fundamental para determinar el mejor plan de tratamiento y sus posibles complicaciones, teniendo como principal objetivo la mejora permanente de la calidad de vida de dichos casos, debido a que una cavidad oral con un bajo potencial biológico para recuperarse del ataque de la irritación física, de la irradiación de agentes químicos y organismos microbianos puede desencadenar condiciones dolorosas o infecciosas, donde el daño tanto a nivel general como bucal podría llegar a ser muy severo e irremediable.³

ENFERMEDAD PERIODONTAL

«La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelículas de placa disbiótica y está caracterizada por la destrucción progresiva del soporte del diente. Sus principales características incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, manifestado a través de la pérdida de inserción clínica (PIC) y la pérdida ósea alveolar evaluada radiográficamente, presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival»;^{4,5} esta enfermedad es una de las causas más importantes de la pérdida de dientes en adultos.⁶ Se estima una prevalencia de 45 a 50% en general y su forma más grave afecta de 10 a 12% de la población mundial, siendo la sexta enfermedad más común.⁷ En la periodontitis, los microorganismos patógenos se interrelacionan con los tejidos y las células del huésped, provocando la liberación de una amplia gama de citocinas inflamatorias, quimiocinas, enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno y otros mediadores que producen una degeneración local irreversible de las estructuras periodontales; la dispersión sistémica de agentes infecciosos y mediadores inflamatorios del ambiente oral pueden causar un estado inflamatorio sistémico elevado y sostenido, fomentando la patogénesis de procesos inflamatorios, así como la patogénesis del cáncer.⁶

CÁNCER Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la alteración en el crecimiento tisular patológico de células anormales y es un conjunto de manifestaciones clínicas imprecisas en función de dónde estén localizadas.⁸ Los malos hábitos como el consumo de ta-

baco (factor de riesgo de cáncer más importante y causal de al menos 22% de las muertes por cáncer a nivel mundial), de alcohol, la mala alimentación y la inactividad física son los principales factores de riesgo de cáncer en el mundo, y lo son también de otras enfermedades no transmisibles.⁹

Tratamiento oncológico. El objetivo elemental del tratamiento oncológico es impedir el potencial crecimiento y reproducción de las células tumorales para inducir la muerte celular a través de apoptosis, necrosis, catástrofe mitótica y autofagia.^{10,11} El problema es que no sólo las células tumorales son sometidas a los efectos de la terapia elegida durante el tratamiento oncológico, también aquellas células corporales que se dividen rápidamente, como en la médula ósea, aparato digestivo, sistema reproductor, folículos pilosos, piel y en las células normales cercanas al tumor.^{10,11}

El primer paso para poder establecer un plan del tratamiento oncológico adecuado y eficaz es el diagnóstico correcto, debido a que cada tipo de cáncer requiere un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como cirugía, radioterapia o quimioterapia e incluso cuidados paliativos, así como apoyo psicosocial, los cuales ayudarán a cumplir con el objetivo principal que es curar el cáncer o prolongar en lo posible la vida del paciente.^{9,10,12} Este protocolo, junto con el pronóstico, van a depender básicamente de dos elementos: la estirpe histológica y el estadio clínico; estos puntos son considerados para establecer el esquema de dosis terapéutica y el número de ciclos de dichas dosis, las cuales serán administradas por el especialista.¹⁰

Se estima que de 60% de pacientes con cáncer que son tratados sistémicamente, un 40% de ellos presenta toxicidad bucal, incluso aún sin estar involucrada la región de la lesión inicial.^{10,12} No hay tecnología que pueda proteger en su totalidad a los tejidos normales de los efectos secundarios del tratamiento oncológico, los pacientes siempre experimentarán cierto grado de toxicidad asociada a la terapia.¹¹

Tipos de tratamiento oncológico. En la mayoría de los casos, el primer paso consta de una etapa quirúrgica, que consiste en la resección de todo el tumor y del área de tejido que le rodea e incluye o no la disección de la zona si existiese invasión a nódulos linfáticos, seguido de una examinación completa histológica por estadio, lo cual tiene implicaciones en el pronóstico y la necesidad o no de utilizar quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante, que pueden ser prescritas de manera individual o combinada,¹² es utilizada para casos de tumores radiorresistentes.^{12,13}

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos que tienen la facultad de interpo-

nerse, destruir e inhibir el crecimiento y la multiplicación de las células tumorales en pacientes con cáncer; el tiempo de administración depende del tipo, extensión del cáncer, toxicidades previstas de los fármacos y el tiempo necesario para recuperarse de esas toxicidades.^{12,13} Este tratamiento se clasifica de acuerdo con los fines como el control total del tumor, disminuir la metástasis, minimizar el tamaño del tumor y mejorar la calidad de vida del paciente.¹⁴ Los medicamentos quimioterapéuticos deben ser administrados, aunque puedan dañar células en todas las fases, con las consecuencias indeseables que esto conlleva.^{13,15}

Por otro lado, la radioterapia aplica el uso de radiaciones ionizantes sobre los tumores, se emplea exclusivamente en el lugar de origen y su objetivo varía en función de cuándo se administra.¹² Es utilizada para tumores pequeños de manera individual o en combinación con quimioterapia, en casos en los cuales el paciente presenta tumores cancerosos de mayor tamaño o para aliviar los síntomas del cáncer como dolor, hemorragias, dificultad para tragar y problemas causados por metástasis en los huesos; el grado de daño dependerá de factores relacionados con el régimen de tratamiento, tales como el tipo de radiación utilizada, el total de dosis administrada o el tamaño del campo irradiado para la radioterapia.¹³ El mecanismo de acción es mediante átomos ionizados que tienen capacidad radiactiva para causar daño subletal celular al generar lesiones a nivel genético (ADN) y cromosomal, provoca muerte celular inespecífica y no selectiva por el acúmulo de la radiación.¹⁴

La radiación presenta diferentes efectos de acuerdo al tiempo en que ocurren: **agudos:** ocurren durante el tratamiento, generalmente son reversibles, resultan del agravamiento de síntomas preexistentes o secundarios al edema; **diferidos precoces:** aparecen en pocas semanas y/o hasta 2-3 meses después de iniciar la radioterapia; **diferidos tardíos:** aparecen tres meses a 12 años posteriores a la radioterapia (en general, dentro de los primeros tres años), usualmente por necrosis de zonas cerebrales y son irreversibles.¹⁴

ASOCIACIÓN DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO NO QUIRÚRGICO A LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las complicaciones bucales relacionadas con las terapias antineoplásicas pueden ser manifestaciones que ya se encontraban previas a la enfermedad o secundarias a los tratamientos oncológicos no quirúrgicos.¹⁶ Dentro de las complicaciones inmediatas y más frecuentes se encuentran mucositis, disgeusia y xerostomía; además en el transcurso de la terapia pue-

den aparecer infecciones bacterianas como caries y enfermedad periodontal, las cuales si ya eran preexistentes podrían agravarse.^{17,18} La gingivitis y periodontitis por tratamiento oncológico no quirúrgico aparecen en forma de lesiones secundarias, por agravamiento de procesos inflamatorios periodontales preexistentes al establecimiento de la terapia o como efecto secundario posterior, se manifiestan de manera inesperada y aguda en el primer ciclo de terapia, y progresan con abundante sintomatología al sobreinfectarse por la presencia de la microflora patógena preexistente en la boca, las consecuencias se manifiestan con movilidad dental, hasta la pérdida progresiva de los dientes.^{2,19}

Después del tratamiento, en la mucosa oral se expresan moléculas proinflamatorias y moléculas activadoras de enzimas proteolíticas (como las metaloproteinasas) que producen lesiones epiteliales (úlceras), permitiendo el acceso y colonización de microorganismos que infectan la zona e intensifican el proceso inflamatorio; la terapia aplicada afecta a las glándulas salivales, mediante la disminución de la producción de saliva y a los pocos días del inicio del tratamiento ocurre un cambio en la composición de la misma, aumenta la concentración de sodio, y cambia el pH 7 neutro a un pH 5 ligeramente ácido, convirtiendo así la cavidad bucal en el medio adecuado para fomentar la colonización; estos cambios acompañados de una alteración en los hábitos dietarios, los efectos directos de las radiaciones ionizantes sobre la microbiota y una pobre higiene oral contribuyen al desbalance del microecosistema oral, dando origen a la caries dental, enfermedad periodontal, mucositis oral y xerostomía, sobre todo posterior a los tres meses de iniciado el tratamiento.^{13,14,18,20,21}

Daños en el periodonto. El periodonto es susceptible a las dosis altas de tratamiento oncológico, ya sea por quimio o radioterapia (vasos sanguíneos, periostio y ligamento periodontal también son afectados), se observan cambios en la celularidad, vascularidad, adelgazamiento y desorientación de las fibras de Sharpey, así como reducción del potencial de remodelación y cicatrización; radiográficamente se observa un ensanchamiento del espacio correspondiente al ligamento periodontal y destrucción del hueso trabeculado, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad periodontal con daño en la reparación ósea.^{13,14}

Normalmente en pacientes sin compromiso sistémico, la destrucción periodontal es progresiva y suele ocurrir debido a una ausente o deficiente higiene oral; situación contraria en casos con cáncer donde la destrucción del periodonto surge por una inevitable reducción del volumen salival y cambios en su composición, aumentando el riesgo de pérdida de hueso alveolar

y siendo más significativa a nivel de los dientes cuyo hueso fue irradiado, en estos casos la progresión de la enfermedad periodontal es acelerada y en pacientes con una periodontitis crónica establecida es exacerbada y acompañada de dolor, infecciones orales e incluso sistémicas, causando no sólo aumento de morbilidad, sino también mortalidad por septicemia, principalmente en pacientes neutropénicos.^{13,14,21}

Manejo periodontal antes, durante y después de la terapia oncológica. Las complicaciones bucales concomitantes al manejo del cáncer hacen que el mantenimiento de la salud bucal sea un desafío permanente para los odontólogos.²² La disbiosis del hábitat fisiológico de la cavidad oral tiene un impacto negativo en el sistema inmune y más aún en los pacientes con cáncer en quienes generalmente está muy comprometido.^{22,23}

Las metas de la atención oral y dental son diferentes, se debe llevar un control antes, durante y después del tratamiento oncológico:

- **Antes:** previo al inicio del tratamiento oncológico, la meta es la identificación de las enfermedades orales existentes para tratarlas y evitar futuras complicaciones o al menos reducir su gravedad.²⁴ Dado que el objetivo más importante es evitar que las infecciones orales preexistentes sean el punto de partida de infecciones sistémicas letales, es recomendado realizar la remoción de agentes etiológicos o uso de enjuagues de clorhexidina al 0.12%.^{14,21} En el caso de requerir cirugía periodontal, ésta no se aconseja debido a que el periodonto es el sitio más común de inicio de la infección oral y sistémica; aquellos dientes con pronóstico pulpar o periodontal desfavorable (expectativa menor a un año en boca) o dientes retenidos y comprendidos en la zona de irradiación deben ser extraídos 10 días previos al tratamiento antineoplásico.^{14,21} Si en el campo de irradiación hay un implante dental, depende del criterio profesional el retirarlo o no, ya que se sabe que los metales causan sobredosis de radiación en su zona y la reducen en zonas subyacentes.²⁴ En cuanto a la higiene oral, se debe instruir sobre técnicas de cepillado, tipo de cepillo y de pasta dental, evitando que éstas irriten los tejidos blandos orales.²⁴⁻²⁶
- **Durante:** se realiza de manera simultánea al tratamiento del cáncer, las metas son prevenir las complicaciones orales y manejar los problemas que se presentan.³ Esta etapa es imprescindible y está orientada a la ejecución de un régimen estricto de autocuidado, donde si es necesario se deben sustituir las prácticas de higiene oral por el uso de ga-

sas, esponjas o torundas de algodón impregnadas en clorhexidina, esto último en casos en los que el daño tisular sea severo y haya presencia de úlceras, sangrado y mucho dolor.^{24,25} Si el tratamiento previo a la terapia oncológica ha sido llevado a cabo con éxito, en esta etapa el odontólogo se limitará a realizar controles periódicos de higiene, controles radiológicos y remotivación.^{3,24,25}

- **Después:** al finalizar el tratamiento del cáncer, las metas para con nuestro paciente son mantener saludables los dientes, las encías y manejar los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento al que el paciente fue sometido.²⁷ En esta etapa, se debe mantener periódicamente la eficacia de las medidas de higiene oral ya establecidas y controlar el estado de salud oral; es necesario un control periódico para que en caso de presentar alguna complicación se pueda planificar un tratamiento oportuno.²⁷ No se aconseja realizar ninguna intervención agresiva como extracciones dentales hasta pasados seis meses de finalizada la quimioterapia o un año de la radioterapia para evitar el riesgo de osteorradionecrosis.²⁴ El intervalo entre cada reevaluación para control y mantenimiento periodontal del paciente oncológico debe ser cada tres meses para realizar el control de higiene y evaluar el uso de sustitutos salivales que mantengan humectadas la mucosa y las encías.

CONCLUSIÓN

El tratamiento oncológico genera un estado proinflamatorio celular que agudiza la enfermedad periodontal incrementando el riesgo de destrucción en los tejidos periodontales. Por ello, se recomienda un manejo clínico adecuado que controle los efectos adversos al periodonto.

Literature review

Periodontal disease associated with non-surgical oncologic treatment: a review of the literature

Danna Isabella Ysla Huallpa,*
Ana Ximena Moses Augusto,§
Arnaldo Alfredo Munive Méndez¶

* Residente de Periodoncia.

§ Docente de Periodoncia.

¶ Docente de Ortodoncia.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease characterized by the loss of tooth support. It can be aggravated depending on the patients' systemic condition; procedures can alter periodontal support structures in situations such as cancer treatment. This paper aims to review in the literature the relationship of periodontal disease with cancer treatment in the literature. **Material and methods:** For the present review, a search was carried out in the databases (SciELO and MEDLINE) using the keywords for SciELO: antineoplastic agents, radiotherapy, periodontal disease, neoplasms, periodontitis and for the MEDLINE database: «antineoplastic agents», «radiotherapy», «periodontal disease», «neoplasms» and «periodontitis». According to the inclusion criteria, the research consulted for this article consisted of systematic reviews, meta-analysis, experimental, observational, and descriptive studies, prioritizing articles from the last seven years, without language restrictions or animal studies. **Conclusions:** Cancer treatment generates a proinflammatory cellular status that aggravates periodontal disease, increasing the risk of destruction of periodontal tissues. Adequate clinical management is recommended to control the adverse effects on the periodontium.

Keywords: Antineoplastic agents, radiotherapy, periodontal disease, neoplasms, periodontitis.

INTRODUCTION

The relationship between periodontitis and cancer is not new. Many studies have revealed the increase of gum disease and the supporting tissue of the oral cavity, and in a significant amount, the risk of appearance of different tumors. It is said that this association could be due to the high and continuous presence of inflammatory mediators derived from bacterial aggression in periodontitis. Likewise, the relationship between cancer and periodontal disease could be because this disease and its treatment bring different symptoms and signs that affect the oral cavity, adapting the environment to become the ideal host for various periodontal pathogens.¹

Intensive treatment of a disease such as cancer produces unavoidable effects that can be very toxic; some may be irreversible in normal cells, especially in rapid turnover such as those of the oral epithelium. There is considerable evidence showing the symptomatic effects during and after the cancer treatments, which develop in the patient a significant discomfort and oral disability causing several oral conditions, including periodontal disease. Furthermore, the oral cavity is considered sensitive to chemotherapy and radiation's direct and indirect toxic effects. This is because the risks are increased by other factors such as complex and diverse microbiota, trauma to oral tissues during standard oral function, fungal infections (such as candidiasis), and other bacterial infections. Added to all this is cancer patients' frequently inadequate oral hygiene because

their immunosuppressive and psychological condition does not allow their oral health to be a priority.²

In these systemically compromised patients, the physician and dentist's role is essential to determine the best treatment plan and its possible complications. The primary purpose is the constant improvement of the quality of life since an attack of physical irritation, chemical agents, and microbial organisms can trigger painful or infectious conditions in an oral cavity with low biological recovery potential, damaging general and oral levels could become severe and irreversible.³

PERIODONTAL DISEASE

«Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease associated with dysbiotic plaque biofilms and is characterized by progressive destruction of tooth support. Its primary features include loss of periodontal tissue support, manifested through clinical attachment loss (CAL) and radiographically assessed alveolar bone loss, presence of periodontal pocketing and gingival bleeding».^{4,5} This disease is a one of the most important causes of tooth loss in adults.⁶ It is calculated to have a 45 to 50% prevalence in general, with the most severe form affecting 10 to 12% of the world's population, being the sixth most common disease.⁷ In periodontitis, pathogenic microorganisms interact with host tissues and cells, causing the release of a broad array of inflammatory cytokines, chemokines, proteolytic enzymes, reactive oxygen species, and other mediators that lead to local irreversible degeneration of the periodontal structures. The systemic dissemination of infectious agents and inflammatory mediators from the oral environment may cause an elevated and sustained systemic inflammatory condition, promoting the pathogenesis of inflammatory processes and cancer.⁶

CANCER AND RISK FACTORS

Cancer is a disease characterized by alterations in the pathological tissue growth of abnormal cells and is a set of vague clinical manifestations depending on where they are located.⁸ Bad habits such as smoking (the most crucial risk factor for cancer and the cause of at least 22% of cancer deaths worldwide), alcohol consumption, poor diet, and physical inactivity are the main risk factors for cancer in the world, as well as for other non-communicable diseases.⁹

Cancer treatment. The fundamental objective of oncologic treatment is to restrict the reproductive

potential of tumor cells to induce cell death through apoptosis, necrosis, mitotic catastrophe, and autophagy.^{10,11} The problem is that cancer treatment mainly targets the tumor cells. Nevertheless, they also act upon rapid-dividing body cells (hair follicles, bone marrow, digestive system, reproductive system, skin, and normal cells close to the tumor).^{10,11}

A correct diagnosis is the first step to establishing a good and effective oncological treatment plan. Each type of cancer requires a specific protocol that may include one or more modalities, such as surgery, radiotherapy or chemotherapy, palliative care, and psychosocial support. The protocol will help cure cancer or prolong the patient's life as much as possible.^{9,10,12} Together with the prognosis, this protocol will depend on the histological type and the clinical stage, which must be taken into consideration when establishing the therapeutic dosage and number of programmed cycles administered by the specialist.¹⁰

It is estimated that of the 60% of patients with cancer who are systemically treated, 40% present oral toxicity, even if the region is not involved in the initial lesion.^{10,12} Although no technology can entirely protect normal tissues from the side effects of cancer treatment, patients will always experience some degree of therapy-associated toxicity.¹¹

Types of cancer treatment. In most cases, the first step consists of a surgical stage, which involves the resection of the entire tumor and surrounding tissue. In addition, it may include removing lymph nodes, followed by a complete histological examination by step, which has implications for prognosis and the usage of chemotherapy or radiotherapy, alone or in combination.¹² It is used in radio-resistant tumors.^{12,13}

Chemotherapy consists of the administration of cytotoxic drugs to interpose, destroy and inhibit the potential growth and reproduction of tumor cells in cancer patients; the administration timing depends on the type, extension of cancer, expected drug toxicities, and the necessary time to recover from these toxicities.^{12,13} This treatment is classified according to the purposes such as total tumor control, decreasing metastasis, minimizing tumor size, improve the patient's quality of life.¹⁴ Chemotherapeutic drugs must be administered, even though they may damage cells in all phases, with undesirable consequences.^{13,15}

On the other hand, radiotherapy applies ionizing radiation to tumors. It is used exclusively at the site of origin, and its objective varies depending on when it is administered.¹² It is used for small tumors, individually or in combination with chemotherapy, in cases where the patient presents larger cancerous

tumors or to alleviate cancer symptoms, such as pain, hemorrhages, swallowing difficulty, and problems caused by bone metastasis. The damage will depend on factors related to the treatment, such as the type of radiation used, the total dose, or the radiated area.¹³ The mechanism of action uses ionized atoms, which have the radioactive capacity to cause sublethal cellular damage by generating lesions at the genetic (DNA) and chromosomal levels, causing unspecific and non-selective cell death due to the accumulated radiation.¹⁴

Radiation presents different effects according to the time they occur: **acute effects:** they occur during treatment, are generally reversible, result from the aggravation of pre-existing symptoms or secondary to edema; **early delayed:** they appear within a few weeks or up to 2-3 months after initiation of radiotherapy; **late delayed:** they appear three months to 12 years after radiotherapy –generally within the first three years–, usually due to brain areas' necrosis and irreversible).¹⁴

NON-SURGICAL CANCER TREATMENT ASSOCIATED WITH PERIODONTAL DISEASE

Oral complications related to antineoplastic therapies may be manifestations before the disease or secondary to non-surgical cancer treatments.¹⁶ Among the immediate and most frequent complications are mucositis, dysgeusia, and xerostomia; during therapy, bacterial infections such as caries and periodontal disease may appear, aggravated if they were already preexisting.^{17,18} Gingivitis and periodontitis due to non-surgical cancer treatment appear as secondary lesions due to aggravation of periodontal inflammatory processes before or after therapy. They appear unexpectedly and acutely in the first cycle of treatment and progress with abundant symptoms when they are super-infected by the presence of pre-existing pathogenic microflora in the mouth. Consequences are manifested with tooth mobility until the progressive loss of the teeth.^{2,19}

After treatment, proinflammatory molecules and molecules that activate proteolytic enzymes (such as metalloproteinases) are expressed in the oral mucosa, producing epithelial lesions (ulcers), allowing access and colonization of microorganisms that infect the area and intensify the inflammatory process. In addition, the therapy affects the salivary glands by decreasing saliva production. A few days after starting the treatment, there is a change in the saliva composition, increasing the concentration of sodium and changing from neutral pH 7 to slightly acidic pH 5,

thus turning the oral cavity into a suitable environment to promote colonization. These changes accompanied by an alteration in dietary habits, the direct effects of ionizing radiation on the microbiota, and poor oral hygiene contribute to the imbalance of the oral micro-ecosystem giving rise to dental caries, periodontal disease, oral mucositis, and xerostomia, especially after three months of treatment.^{13,14,18,20,21}

Damage to the periodontium. The periodontium is susceptible to high doses of cancer treatment either by chemotherapy or radiotherapy (blood vessels, periosteum, and periodontal ligament are also affected). Changes in cellularity, vascularity, thinning, and disorientation of Sharpey fibers are observed and reduce remodeling and healing potential. Radiographically, a widening of the space corresponding to the periodontal ligament and destruction of the trabeculated bone is observed, which increases the risk of periodontal disease with damage to bone repair.^{13,14}

Generally, in patients not systemically compromised, periodontal destruction is progressive and usually occurs due to the absence or inadequate oral hygiene. In cancer patients, the opposite situation occurs since periodontal destruction arises from an inevitable reduction in salivary volume and changes in its composition, increasing the risk of alveolar bone loss and being more significant at the level of the teeth whose bone was irradiated. In these cases, periodontal disease accelerates. In patients with established chronic periodontitis, it is exacerbated by pain, oral and even systemic infections, causing an increase in morbidity and mortality due to septicemia, mainly in neutropenic patients.^{13,14,21}

Periodontal management before, during, and after cancer therapy. Oral complications with cancer treatment make good oral health an ongoing challenge for dentists.²² Dysbiosis of the physiological habitat of the oral cavity hurts the immune system and even more so in cancer patients in whom it is usually severely compromised.^{22,23}

The goals of oral and dental care are different, and control should be carried out before, during, and after cancer treatment:

- **Before:** previous to starting cancer treatment, it is necessary to identify existing oral diseases to treat them and avoid future complications or reduce their severity.²⁴ Removing etiological agents or using 0.12% chlorhexidine rinses is recommended.^{14,21} Periodontal surgery is not recommended as periodontium is the most common oral and

systemic infections site. Teeth with an unfavorable pulp or periodontal prognosis (less than a year in the mouth) or retained teeth included in the radiation area should be extracted 10 days before antineoplastic treatment.^{14,21} Whether there is a dental implant in the radiation field depends on the professional criteria to remove it, since it is known that metals cause radiation overdose in its area and reduce it in underlying regions.²⁴ Regarding oral hygiene, instruction should be given on toothbrushes, brushing techniques, and toothpaste, avoiding irritating the oral soft tissues.²⁴⁻²⁶

- **During:** it is carried out simultaneously with cancer treatment. The goals are to prevent oral complications and manage the problems.³ This stage is essential and is oriented to executing a strict self-care regime. If necessary, oral hygiene practices should be replaced by the use of gauze, sponges, or cotton swabs impregnated with chlorhexidine (the latter in cases where tissue damage is severe and ulcers, bleeding, and severe pain are present).^{24,25} If the treatment before cancer therapy has been carried out successfully, at this stage, the dentist will limit himself to performing periodic hygiene controls, radiological controls, and remotivation.^{3,24,25}
- **After:** at the end of cancer treatment, the patient's goals will be to maintain healthy teeth and gums and to monitor the long-term side effects of the treatment he has undergone.²⁷ At this stage, the effectiveness of the established oral hygiene measures must be periodically maintained. In addition, oral health status should be monitored; a periodical control is necessary to plan a timely treatment in case of any complication.²⁷ It is not advisable to perform any aggressive intervention such as tooth extractions until six months after the end of chemotherapy or one year after radiotherapy to avoid the risk of osteoradionecrosis.²⁴ The interval between each reevaluation for periodontal control and maintenance of the cancer patient should be every three months to carry out hygiene control and evaluate the use of salivary substitutes that keep the mucosa and gums moisturized.

CONCLUSION

Cancer treatment generates a proinflammatory cellular condition that aggravates periodontal disease, increasing the risk of periodontal tissues destruction. Therefore, adequate clinical management is recommended to control adverse effects on the periodontium.

REFERENCIAS / REFERENCES

- Botero JE, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2010; 3 (2): 94-99.
- Rebolledo-Cobos ML, Toloza-Gutiérrez OP, Alonso Brujes ID. Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. *Rev Nac Odontol*. 2017; 13 (24): 87-99.
- Rocha-Buelvas A, Jojoa-Pumalpa A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *CES Odontol*. 2011; 24 (2): 71-78.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol*. 2018; 89: S173-S182.
- Echeverría JJ, Lang NP. Diagnóstico y tratamiento periodontal. *Revista Científica la Sociedad Española Periodoncia*. 2018; 11: 145-146.
- Heikkilä P, But A, Sorsa T, Haukka J. Periodontitis and cancer mortality: register based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *Int J Cancer*. 2018; 142 (11): 2244-2253.
- Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47 (3): 268-288.
- Guerrero Alcedo JM, Prepo Serrano AR, Loyo Álvarez JG. Autotrascendencia, ansiedad y depresión en pacientes con cáncer en tratamiento. Barquisimeto. 2015. *Rev Haban Cienc Med*. 2016; 15 (2): 297-309.
- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659-1724.
- Martínez GBL, Cruz RME, Echevarría PE. Chemotherapy-induced oral stomatotoxicity. *Rev Odont Mex*. 2014; 18 (2): 89-95.
- Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017; 59: 79-92.
- Ocampo-García KG, Dolores-Velázquez R, Barrera-Franco JL, Díaz-Villafañá AL. Efectos progresivos de la radioterapia en cavidad oral de pacientes oncológicos. *Rev Cient Odontol*. 2016; 12 (2): 15-23.
- Hurtado Redondo DC, Estrada Montoya JH. Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Univ Odontol*. 2012; 31 (67): 111-129.
- Vega-Menchaca N, Corral-Apodaca MM, Estrada-Esquivel B, Nevárez-Rascón A. Enfermedades orales secundarias a quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello. *Oral*. 2018; 19 (61): 1644-1651.
- Castañeda-Castaneira ER, Bologna Molina R, Oropeza Oropeza A, Molina Frechero N. Importancia de un instructivo en la prevención de lesiones bucales en adolescentes con cáncer. *Rev Mex Pediatr*. 2014; 81 (1): 10-14.
- Juárez-López MLA, Solano-Silva MN, Frago-Ríos R, Murrieta-Pruneda F. Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018; 56 (2): 132-135.
- Ocampo García KG, Barrón Garcés I, Barrera Franco JL, Nava Baltazar B. Prevalencia de una enfermedad periodontal en pacientes con cáncer de mama del Centro Oncológico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios. *Rev Mex Periodontol*. 2014; 5 (1): 20-24.
- Spezzia S. Mucosite oral em pacientes cancerosos submetidos a tratamento quimioterápico. *RCO*. 2020; 4 (1): 36-40.
- Eagle I, Benavides E, Eber R, Kolenic G, Jung Y, Van Poznak C et al. Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors versus postmenopausal controls: a longitudinal analysis. *J Clin Periodontol*. 2016; 43 (8): 659-667.
- Arrais Ribeiro IL, Rodrigues de Melo AC, Pereira Limao N, Ferreti Bonan PR, Lima Nieto EA, Gondim Valença AN. Oral mucositis in pediatric oncology patients: a nested case-control to a prospective cohort. *Braz Dent J*. 2020; 31 (1): 78-88.
- Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*. 2016; 66 (5): 872-885.
- García Heredia GL, Osorio Nuñez M, Chong Rivas I, Marinello Guerrero JJ, García del Barco Herrera D. Manifestaciones bucales por radioterapia en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cubana Estomatol*. 2017; 54 (4): 1-12. Disponible: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/1336>
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (1): 30-44.
- Levano-Villanueva C. Manejo del paciente oncológico por el odontólogo general. *ROB*. 2019; 3 (1): 46-50.
- Lanza Echeveste D. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte I. *Odontoestomatología*. 2011; 13 (17): 14-25.
- Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2 (3): 337-340.
- Bueno AC, Nogueira MA, Silami de Magalhaes C, Noronha V, Coutens MB, da Silva Freire AR. Enfermedad periodontal en oncológicos: factor indicativo de exodoncias? *Acta Odontol Venez*. 2010; 48 (1): 66-71. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652010000100011&lng=es.

Correspondencia/Correspondence:

Danna Isabella Ysla Hualpa

E-mail: daisays15@gmail.com



Instrucciones a los autores

ASPECTOS GENERALES

La **Revista Odontológica Mexicana** (ROM) publica artículos de investigación original, reportes de caso clínico y revisiones de la literatura relacionadas con aspectos científicos de la odontología, en idioma español e inglés.

Se exhorta a los autores a revisar minuciosamente su manuscrito en aspectos ortográficos y gramaticales. Es importante resaltar que la claridad en la lectura es una de las características más importantes del discurso científico. Los artículos científicos deben ser precisos en su contenido. El Comité Editorial se reserva el derecho a editar o rechazar los manuscritos que no cumplan con estas características o cuya gramática y sintaxis sea deficiente.

La ROM utiliza software de detección de plagio para asegurar la originalidad del material publicado.

Los artículos recibidos serán evaluados por un comité de expertos. Sólo los artículos originales serán aceptados, los autores también son responsables de todas las opiniones, resultados y conclusiones contenidas en artículos, que no necesariamente puede ser compartido por el Comité Editorial de la revista y sus revisores.

TIPOS DE MANUSCRITOS

1. Investigación original.
2. Reporte de caso.
3. Revisión de la literatura.
4. Editoriales.
5. Cartas al editor.

Los autores deben indicar la sección en la que desean que su artículo sea incluido, aunque el Comité Editorial puede cambiar esto por sugerencia de los revisores.

SOMETIMIENTO DE ARTÍCULOS

Únicamente se revisarán manuscritos enviados al correo electrónico: revodontologicamexicana@gmail.com o a través del sistema de gestión editorial en el siguiente enlace: <http://revistas.unam.mx/index.php/rom/about>

Los envíos deberán incluir lo siguiente:

1. Carta de cesión de derechos

Deberá incluir la firma de todos los autores, declarando que no existe conflicto de intereses, que el manuscrito es original y no ha sido sometido a evaluación en otra revista y no ha sido previamente publicado total o parcialmente, tanto en forma impresa como electrónica en otros medios de divulgación científica. Todos los artículos aceptados se convierten en propiedad de la Revista Odontológica Mexicana y su fecha de recepción y aceptación será reflejada al publicarse, por lo tanto, su posterior publicación en otros medios no está permitida sin permiso por escrito del Comité Editorial.

2. Carta de presentación

Debe contener el título del artículo, así como el nombre completo, el correo electrónico y la adscripción del autor de correspondencia, y especificar que el manuscrito no se encuentra en ese momento bajo ninguna revisión editorial en alguna otra revista científica.

3. Manuscrito

El manuscrito debe incluir los elementos enlistados a continuación, en letra Arial tamaño 12 y con interlineado de 1.5.

La primera página debe contener los siguientes elementos:

- Título del artículo, no mayor a 14 palabras, nombre(s) y apellidos de cada autor sin grado académico, adscripción de cada autor. Deberá proporcionarse un autor responsable de publicación o autor de correspondencia que incluya su dirección postal, correo electrónico y teléfono.

La segunda página corresponde a:

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés.

A partir de la tercera página:

- Cuerpo del texto del artículo, de acuerdo al tipo de manuscrito.
- Referencias citadas en el texto entre paréntesis, por orden de aparición; si son tres o más consecutivas, se pondrá la primera seguido de un guion y la última.
- Lista de referencias en orden de aparición al texto en formato Vancouver. Adicionalmente, se deberá incluir el DOI en las referencias que cuenten con éste.

Ejemplos:

Artículo convencional

Movahhed HZ, Ogaard B, Syverud M. An *in vitro* comparison of the shear bond strength of a resin-reinforced glass ionomer cement and a composite adhesive for bonding orthodontic brackets. *Eur J Orthod.* 2005; 27: 477-483.

Si son seis autores o más, se colocarán los primeros tres seguidos del nombre *et. al.*

Libro

Graber TM, Vanarsdall RL. *Ortodoncia principios generales y técnicas.* 2a ed. Médica Panamericana; 1999.

Página electrónica

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, INC; c2000-2001 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Para casos especiales consultar el PDF

- Las tablas y figuras deberán ser citadas en el texto con números arábigos de manera consecutiva.
- Los pies de figura se pondrán al final del manuscrito, posterior al listado de referencias.

Todas las tablas y figuras deberán citarse en el texto.

4. Figuras

En el caso de manuscritos que incluyan figuras, éstas deben ser de 900 x 600 píxeles y estar en formato .JPG o .PNG, el tamaño deberá ser menor de 5 MB y se deberán enviar en archivos electrónicos independientes.

TIPOS DE ARTÍCULOS

Artículo de investigación original

Investigaciones básicas y analíticas, estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados. Los artículos no deben exceder las 12 páginas (incluidas las referencias), con 30 líneas por página. No más de tres figuras y cuatro tablas en el manuscrito.

El resumen (*abstract*) tendrá entre 150 y 300 palabras, incluyendo en su estructura: introducción, objetivos, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Las referencias deberán numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, colocándose entre paréntesis.

Revisiones de la literatura

Revisiones sistemáticas y metaanálisis, aquéllos que conlleven una actualización en cualquiera de los temas identificados como importantes y de alcance para esta revista. Los artículos no deben

exceder las 14 páginas (incluidas las referencias), con 30 líneas por página. Deben contener un máximo de tres figuras y cuatro tablas.

El resumen (*abstract*) tendrá entre 150 y 300 palabras, incluyendo en su estructura: introducción, objetivos, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Las referencias deberán numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, colocándose entre paréntesis.

Reportes de caso

Casos que aporten conocimiento e información original, por ejemplo la primera evidencia de una situación diagnóstica o terapéutica inusual e inesperada. Los artículos no deben exceder las 10 páginas (incluidas las referencias), con 30 líneas por página. Deben contener un máximo de cuatro figuras y dos tablas.

El resumen (*abstract*) tendrá entre 150 y 300 palabras, incluyendo en su estructura: introducción, objetivos, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Las referencias deberán numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, colocándose entre paréntesis.

Cartas al editor

Manuscritos cortos que pueden tener los siguientes propósitos:

- Debatir entre investigadores y clínicos con el objetivo de complementar o intercambiar ideas de un artículo previamente publicado.
- Emitir un juicio crítico sobre un hecho reciente del tema objetivo de la revista.
- Comunicar un hallazgo o una metodología empleada y que no ha sido publicada.

Las referencias utilizadas deben ser fuentes de alta confiabilidad. Las cartas al editor no deben exceder dos páginas, incluyendo las referencias (máximo tres referencias).

Revista Odontológica Mexicana,
Órgano Oficial de la Facultad de Odontología, UNAM
se terminó de imprimir el 27 de Junio de 2022
en los talleres de GRAPHIMEDIC, S.A. de C.V.
Tels: 55 8589-8527 al 32
La edición consta de 50 ejemplares

