

RECuento DE LEUCOCITOS EN PACIENTES CON ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Silvia Milena Duarte Bonilla, María Paula Gómez Mosquera, Magda Karina Mercado
Guevara, Cesar Eduardo Parada Suarez

Directora
Sandra Juliana Rueda Velásquez

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División Ciencias de la Salud
Facultad de Odontología
2014

RECuento DE LEUCOCITOS EN PACIENTES CON ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Silvia Milena Duarte Bonilla, María Paula Gómez Mosquera, Magda Karina Mercado
Guevara, Cesar Eduardo Parada Suarez

Proyecto de grado para optar el título de Odontólogo

Directora
Sandra Juliana Rueda Velásquez

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División Ciencias de la Salud
Facultad Odontología
2014

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
I. Introducción	7
A. Objetivo General	9
1. Objetivos Específicos	10
II. Marco Teórico	11
A. Marco Referencial	11
1. Antecedentes de Investigación	12
2. Marco Conceptual	12
a. Aftas orales	12
b. Estomatitis Aftosa Recurrente	14
1. Etiología	14
2. Localización oral	15
3. Manifestaciones Clínicas	15
4. Histopatología	16
5. Clasificación de las aftas en la AOR	17
a. Diagnóstico diferencial de la AOR	18
6. Tratamiento	19
c. Leucocitos	19
1. Clases de Leucocitos	19
a. Granulocitos	20
1. Neutrófilos	20
2. Eosinófilos	20
3. Basófilos	20
b. Agranulocitos	20
1. Linfocitos	20
2. Monocitos	21
2. Recuento de Leucocitos	21
a. Granulocitos	21
1. Neutrófilos	21
a. Recuento de Neutrófilos	23
2. Eosinófilos	23
3. Basófilos	24
b. Agranulocitos	24
1. Linfocitos	24
2. Monocitos	25
3. Manifestaciones orales por alteración de los PMN	25
III. Materiales y Método	27
A. Selección y descripción de Participantes	27
1. Tipo de estudio	27
2. Población y muestra	27
3. Criterios de Selección	27
B. Información Técnica	28

1. Instrumentos para la recolección de datos	28
2. Procedimiento de investigación	28
C. Estadística y tratamiento de los datos	28
1. Variable para el análisis del problema de investigación	28
2. Plan de análisis estadístico	29
a. Plan de análisis univariado	29
b. Plan de análisis bivariado	30
D. Consideraciones Éticas	32
IV. Resultados	33
V. Discusión	45
VI. Conclusiones	47
VII. Recomendaciones	48
Apéndice A. Operacionalización de Variables	49
Apéndice B. Instrumento Recolector	52
Apéndice C. Consentimiento Informado	54

RESUMEN

Objetivo: Determinar el recuento de leucocitos en cuadro hemático de pacientes con estomatitis aftosa recurrente.

Materiales y métodos: Estudio de tipo observacional descriptivo, identificando con la presencia de la estomatitis aftosa recurrente un aumento considerable de las células de la inmunidad; del total de los participantes (720 estudiantes de la Universidad Santo Tomás) reportaron la presencia de estomatitis aftosa recurrente. Se incluyeron 40 individuos, 20 con diagnóstico de Estomatitis Aftosa Recurrente y 20 pacientes sanos del grupo control. A partir del recuento de leucocitos se diligenció el formato de alteraciones entre el grupo 1 y el grupo control.

Resultados: Predominó el género femenino 60% de la población; estrato socioeconómico Tres para 45% de los participantes; la media de la edad estuvo en 24,1 años (IC 95% 21,5-26,8) con una desviación estándar de 8,2 años con respecto a la media de la población, la mínima edad reportada fue de 15 años con una máxima de 49 años de edad. El 60 % de los 20 pacientes con EAR manifestaron que hacían sus actividades sin tanta molestia, los factores que más desencadenaron la ocurrencia en esta población fue el Estrés con un 60% seguido de trauma en un 30%. La presencia de Neutrófilos se reportó en un 62,5% de la población como normal, en los eosinófilos el 37,5% se describe como normal, para los basófilos el 97,5% refirió un nivel normal, en los monocitos el 47,5% del total de los evaluados refirió un alto nivel y en los linfocitos el 67,5% se encontraban en un parámetro normal. Los leucocitos evaluados, en general los valores fueron muy similares entre los que tuvieron aftas y no las presentaron.

Conclusiones: La diferencia entre una persona con aftas y una con cuadro clínico sano es Mínima, esto se debe a diferentes situaciones, entre las cuales se pueden mencionar: el número de pacientes tratados, comportamiento de estas células o diferentes patologías existentes en los participantes que no fueron tenidas en cuenta. Factores desencadenantes como estrés, desgaste físico y trauma no están relacionados estadísticamente con los tipos de EAR y la presencia de Aftas. El recuento de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos arrojan valores normales con la presencia de EAR y muy similares entre los tipos de EAR. Las desviaciones de los leucocitos en general presentaron valores muy bajos (resultado menor a $1 \times 10^3/\mu\text{L}$), sugiriendo poca variabilidad en esta población o en la muestra.

Palabras claves: Estomatitis Aftosa Recurrente, leucocitos, aftas.

SUMMARY

Objective: To determine the leukocyte count in blood picture of patients with recurrent aphthous stomatitis.

Methods: Descriptive observational study, identifying the presence of Recurrent Aphthous Stomatitis a significant increase in cell immunity; total participants (720 students from St. Thomas University) reported the presence of recurrent aphthous stomatitis. 40 individuals,

20 with diagnosis of RAS and 20 healthy control patients were included. Since leukocyte count format changes between group 1 and the control group was filled out.

Results: Predominant female gender 60% of the population; Third socioeconomic status to 45% of participants; the mean age was 24.1 years (95% from 21.5 to 26.8) with a standard deviation of 8.2 years compared to the average population, reported the minimum age was 15 years a maximum of 49 years. The 60% of the 20 patients with RAS were reported that their activities without much trouble, the factors that triggered the occurrence in this population was the stress with 60% followed by trauma in 30%. The presence of neutrophils were reported in 62.5% of the population as normal in 37.5% eosinophils is described as plain, basophils 97.5% reported a normal level in monocytes 47, 5% of the total assessed reported a high level in lymphocytes and 67.5% were in a normal range. Leukocytes evaluated in general the values were similar among those with thrush and not presented.

Conclusions: The difference between a person with thrush and healthy condition is low, due to: the number of patients treated, behavior of these cells or different existing participants who were not taken into account pathologies. Triggers such as stress, physical exhaustion and trauma are not statistically related to the types of EAR and the presence of thrush. Deviations of leukocytes in general showed very low values (lower outcome $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$), suggesting little variability in this population or the sample. The neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes and lymphocytes are all normal values with the presence of EAR and very similar types of EAR. Deviations of leukocytes in general showed very low values (lower outcome $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$), suggesting little variability in this population or the sample.

Key words: Recurrent Aphthous Stomatitis, leukocytes, thrush.

RECuento DE LEUCOCITOS EN PACIENTES CON ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

I. INTRODUCCION

La Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR) es una de las afecciones ulcerativas más frecuentes de los tejidos blandos de la boca, caracterizada por ser dolorosa, superficial, solitaria y/o múltiple, limitada a la mucosa no queratinizada. (1)

En la actualidad la estomatitis aftosa es una de las patologías orales más frecuentes, con un rango de ocurrencia de hasta un 60%, dependiendo de las características del grupo de estudio y el modo de evaluación. (2)

A pesar de la prevalencia de la EAR, su etiología, aun es considerada como un enigma para los investigadores, ya que puede estar asociada a un gran número de factores locales y sistémicos. Se sugiere también una predisposición genética, por la presencia de una incrementada frecuencia del antígeno leucocitario humano, por lo que parece que los mecanismos inmunes juegan un rol importante en su etiología. (3, 4)

I.A. Planteamiento del problema

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es una enfermedad de la cavidad bucal que se caracteriza por la pérdida del epitelio, con lo que se forma un área denudada que varía de profundidad. Estas, aparecen como úlceras redondas, recurrentes, con un halo eritematoso, siendo una lesión inflamatoria, no traumática, y dolorosa de la mucosa oral, que puede dificultar la alimentación y el habla. De todos los tipos de lesiones ulcerativas, la EAR, es el tipo de ulcera más común y se han indicado varios factores etiológicos tales como inmunológicos, microbiológicos y nutricionales. (1, 2)

La prevalencia de la EAR en la población general, varía entre el 7% y el 66%; en Colombia, según el tercer Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB III) es de 1,3% presente con mayor frecuencia en personas de 20 a 44 años y se manifiesta de igual forma en hombres como en mujeres. (5, 6)

Aunque las características clínicas de la EAR están bien definidas, su etiología es aún desconocida. Se postula como un trastorno multifactorial influido por varios factores predisponentes que desembocarían en una vía final de inflamación local. Esta predisposición es sugerida por la presencia de un posible incremento de la frecuencia del antígeno leucocitario humano, por lo que parece que los mecanismos inmunes juegan un rol importante en su etiología; así mismo, existen otro tipo de factores que también han

evidenciado su relación, como las deficiencias hemáticas, elementos microbianos y factores ambientales y conductuales. (4,7)

Al parecer la presencia de la EAR, representa un defecto local en la inmuno-modulación reflejada por un menor recuento de linfocitos, resultando en un ataque de células y una subsecuente destrucción del epitelio. En la actualidad las investigaciones dirigidas a determinar la etiología de la EAR se enfocan hacia el componente inmunitario, aunque en el futuro podrían identificarse agentes etiológicos específicos. Sin embargo, sean cuales sean los agentes desencadenantes, son las interacciones del sistema inmunitario, encargado de proteger y reparar al organismo, y las que contribuyen principalmente a la magnitud del proceso patológico. (4, 8)

De acuerdo a lo anterior, es importante destacar que el principal apoyo para una base inmunitaria se relaciona con alteraciones del número de los subtipos de células T en la sangre periférica. Los individuos con EAR muestran una relación alterada de células CD4 y CD8, presentando un aumento de linfocitos T. Es así, que la evidencia inmunológica más importante indica que los individuos afectados por esta enfermedad, podrían sufrir un defecto de la respuesta inmunitaria mediada por células y que indican que en las etapas muy tempranas de la afección, pueden observarse linfocitos T CD4, a los que se les adjudica una función mediadora de la inflamación. (8, 9)

La inmunidad de la mucosa, involucra muchos otros tipos de células como los linfocitos B, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células de Langerhans, etc; sin embargo, los estudios tanto en mucosa bucal, como en sangre periférica, indican rasgos de inmunosupresión en los pacientes con EAR y parece que los cambios de los subtipos de los linfocitos T en la mucosa bucal, de alguna manera reflejan a los cambios periféricos. Es así, que estos datos, apoyan la hipótesis de un desarrollo o defecto en la inmunidad de las subpoblaciones celulares, indicando que la EAR es resultado de una respuesta inmune predominantemente mediada por células, en la cual los linfocitos T desempeñan una función significativa. Sin embargo, la naturaleza del estímulo que inicia el proceso aún es un enigma; ya que el agente causante, puede ser un antígeno endógeno o exógeno, o podría ser un factor inespecífico como el traumatismo, en el cual pueden estar implicados mediadores químicos propios de la respuesta inmunitaria. (4, 8, 9, 10)

Estudios como el Currenti (2008) y Rabago (2011) han reportado que la proporción de los linfocitos en sangre periférica está reducida en los pacientes con EAR, por lo que no se descarta la opción de la existencia de desórdenes hematológicos que pueden ocasionar un incremento de las úlceras que se presentan como consecuencia de deficiencias hematológicas, neutropenias o en asociación con infecciones oportunistas, haciendo necesario para su diagnóstico un conteo sanguíneo completo (Cuadro hemático). (10, 11)

A pesar de las investigaciones existentes, es evidente que no hay una teoría unificadora de la inmunopatogénesis de la EAR. Parece que la ulceración es debida a la acción citotóxica de los linfocitos y monocitos sobre el epitelio bucal, pero el desencadenante de estas respuestas permanece sin aclarar, (8, 12, 13) lo que proyecta el estudio de otros

componentes del sistema inmunológico, haciendo necesaria la dirección de la investigación, de acuerdo al siguiente planteamiento:

¿Existe alguna alteración específica en el conteo leucocitario, en pacientes con Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR), que sugieran una posible causa de la presencia de lesiones bucales?

I.B. Justificación

En la literatura se encuentra que la prevalencia de la EAR en la población ha venido aumentando hasta llegar a un 60%, y en Colombia ésta se estima en un 66%, razón por la cual se han realizado varios estudios tratando de establecer la etiología de esta entidad y así lograr un tratamiento efectivo. (8) Una investigación realizada en la Universidad Santo Tomás por la Doctora Aránzazu revela una prevalencia de EAR del 60.8% reportada por los estudiantes universitarios. (14)

Las recurrencias de la estomatitis aftosa recurrente consignadas en los artículos científicos varían entre uno y tres meses en un 50% de la población afectada y como se ha mencionado con anterioridad, el tratamiento no da resultados positivos pues se maneja de manera paliativa el dolor con antiinflamatorios, anestésicos, corticoides que de acuerdo con la severidad será de aplicación local o sistémica pero al ser la etiología un enigma científico, el tratamiento puede no ser determinante o inefectivo. (15)

Las múltiples úlceras dolorosas, recurrentes, localizadas en mucosa no queratinizada que son el interés principal de esta investigación, que impiden la realización de funciones básicas como comer, hablar, mantenimiento de higiene oral, entre otras; tienen múltiples factores predisponentes como son traumas locales, estrés, infecciones bacterianas, presencia de agentes virales, deficiencias nutricionales, enfermedades sistémicas, componentes genéticos y hereditarios (16) y en la actualidad, cobra más importancia, la asociación etiológica con las reacciones alérgicas e inmunológicas en los pacientes; por lo que en el presente trabajo se pretende establecer, si existe alguna alteración específica en el conteo leucocitario, en los cuadros hemáticos de los pacientes con Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR), que sugieran una posible causa de la presencia de estas lesiones bucales que aquejan a la población, comprometiendo su estado de salud.

I.C Objetivos

I. C.1 Objetivo General

Determinar el recuento de leucocitos en cuadro hemático de pacientes con estomatitis aftosa recurrente.

I.C.2 Objetivos Específicos

- * Describir las características sociodemográficas de la población estudiada y su influencia con la aparición de Estomatitis Aftosa recurrente.
- * Identificar posibles factores asociados a la presencia de estomatitis aftosa recurrente.
- * Establecer la relación entre las diferentes líneas celulares leucocitarias y la presencia de estomatitis aftosa recurrente.

II. MARCO TEÓRICO

II.A. Marco Referencial

El origen de la observación clínica es galénico e hipocrático, basándose en la descripción de las enfermedades epidémicas en condiciones medio-ambientales. (2) Durante casi 200 años, la Patología oral ha sido integrada dentro del ámbito odontológico como una disciplina para el diagnóstico de las lesiones en la cavidad bucal, según lo indica la definición de la Asociación Dental Americana (ADA) desde 1991. (2,3)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) mantiene una Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) del sistema digestivo: cavidad bucal de las glándulas salivales y los maxilares. (3,6)

La OMS desde el 2007 definió la salud bucodental como la “ausencia de dolor orofacial crónico, cáncer de garganta, llagas bucales, defectos congénitos como labio leporino o paladar hendido, enfermedades periodontales (de las encías), caries dental y pérdida de dientes, y otras enfermedades y trastornos que afectan a la boca y la cavidad bucal”. (23)

La estomatitis aftosa recidivante (EAR) son ulceraciones bucales recidivantes, llamadas comúnmente aftas. Fue Hipócrates (460-370 AC) el que usó por primera vez el término aftas (del griego arder, quemar) en relación con enfermedades de la cavidad bucal. En el año 1969, se dividió en tres formas la enfermedad: úlceras aftosas menores, úlceras aftosas mayores y úlceras aftosas. La primera descripción clínica científica de la EAR fue publicada el 1898 por von Mikulicz y Kummel. (24)

Para Tincopa, la EAR afecta al 20% de la población en general, con un predominio neto de 2/1 de las mujeres respecto a los hombres, con una edad media de 33 años. Prevalenciando en la edad escolar, en la segunda década de la vida hasta en un 50%. Su aparición es creciente en intensidad de brotes entre la tercera y cuarta década de la vida, para luego disminuir. (29)

Algunos pacientes experimentan en la evolución del proceso, sólo episodios aislados, la mayoría los padecen con gran frecuencia. No hay patrones evolutivos clásicos y las remisiones y exacerbaciones cursan con un patrón impredecible. De igual manera, la duración y gravedad de los brotes es también muy variable. Tendiendo a mejorar con la edad. La gravedad de la aftosis dependerá del número de aftas, su tamaño, topografía de localización en la cavidad oral, el tiempo que dura el brote, el intervalo de latencia entre los brotes y los problemas funcionales que cada brote origina. (29)

II.A.1. Antecedentes de Investigación

Estudios venezolanos en el 2008 realizados por Gutiérrez et al, (9) muestran que la inmunidad de la mucosa incluye varios tipos de células como los linfocitos B, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células de Langerhans, etc; encontrando rasgos de inmunosupresión en los pacientes con EAR. El mecanismo de su patogénesis integra ICAM-1 aumentado en saliva sobre la superficie de las células endoteliales al igual que la presencia de la unión de neutrófilos hallados la biopsia de los estudios de Miret et al en el 2004. (25)

Recientemente en España, Riera Matute et al, describieron las manifestaciones clínicas de la aftosis oral recurrente: “Las lesiones de la estomatitis inician con un foco inflamatorio en forma de máculas eritematosas dolorosas. En pocas horas, la queratólisis mediada por citosinas, se manifiesta con una úlcera poco profunda, redondeada u ovalada, bien delimitada, con un halo inflamatorio sobre elevado en el que microscópicamente se observan gran cantidad de neutrófilos, linfocitos y monocitos”. (26)

II.A.2. Marco Conceptual

II.A.2.a Aftas Orales

La palabra *Afta* (en latín) proviene del griego “aphtai” que significa quemadura, la cual es una lesión en la superficie de la mucosa oral comprometiendo el epitelio de revestimiento en forma de úlcera primaria, dolorosa, aguda, autolimitada, acompañada de un pequeño eritema recidivante. (9, 26, 27) Éstas proceden de infecciones virales, dolorosas, dificultando la movilidad de la lengua y la cinética de la masticación con modificación de la fonación y deglución en forma secundaria, hasta afectar la calidad de vida de quien la padece (Ver figura 1). (24, 28)



Figura 1. Afta oral. Adaptado de: Riera Matute G, Riera Alonso E. La aftosis oral recurrente en Reumatología. Reumatol Clin. 2011; 07:323-8

La estomatitis aftosa recurrente muchas veces se confunde con el herpes, pero solamente tienen similitud clínica en el aspecto, en la recurrencia y en la falta de respuesta a cualquier tratamiento. (28)

Se aceptan actualmente cuatro categorías de manifestaciones de esta enfermedad: (28)

- Afta menor, la forma de presentación más frecuente.
- Afta mayor, que es simplemente una forma más intensa de la anterior en todo aspecto y que deja cicatriz. Se conocía como periadenitis necrótica recurrente.
- Úlcera herpetiformes, se refieren a la presentación en racimos de pequeñas úlceras, pero sin evidencias de virus.
- Síndrome de Behcet. Lehner fue el primero que asoció esta enfermedad con la estomatitis aftosa recurrente en que además de presentarse las lesiones bucales, existen lesiones oculares, cutáneas y genitales, clínicamente iguales a las de la mucosa oral.

Nuestra experiencia se limita a las dos primeras formas, la tercera es poco frecuente en nuestro medio y la cuarta abarca más allá de nuestro ámbito profesional. (28)

El estudio etiológico de estas úlceras es incesante y se han nombrado muchos factores, entre ellos (28):

- **Microorganismos.** No se han podido aislar virus, pero sí una forma de estreptococo alfa hemolítico que también se detecta en animales en los cuales se induce la enfermedad por experimentación.
- **Alteraciones inmunitarias.** Lehner piensa que para que se presente la úlcera es necesario que exista previamente una mucosa oral antigénicamente alterada, demostrando que la IgG y la IgM se unen mediante las células espinosas en estos enfermos y que las toxinas bacterianas u otras sustancias actúan como alérgenos, los cuales desencadenan una respuesta inmunitaria.
- **Deficiencias nutricionales.** Se ha mencionado participación de deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12.

Una de las características clínicas más importantes de las aftas es su recidiva cíclica. Un interrogante, todavía sin dilucidar, es saber con exactitud cuál es la causa precisa de la recidiva. En general, los factores que mencionan los pacientes son numerosos, tales como: cepillado dental, períodos menstruales, exposición a alérgenos e innumerables factores que en muchos casos son probablemente simples coincidencias.

La experiencia de la investigación comenta las aftas son más comunes en estratos socioeconómicos altos, (aceptando que existen numerosas excepciones). Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres cualquier edad; se observa aproximadamente en el 20% de la población y es de presentación clínica patognómica; ardor previo y ulceración. No afecta a las mucosas queratinizadas; es interesante hacer notar que generalmente no se

presenta en fumadores constantes, seguramente porque éstos presentan una mucosa más queratinizada. (28)

La estomatitis aftosa recurrente es una enfermedad de la mucosa bucal que se observa frecuentemente, siendo motivo de estudio, pero, se conoce muy poco de su etiología y patogenia; inclusive, no se ha logrado establecer el origen de la palabra afta, palabra griega aphta que es traducida como algodoncillo, inflamar, incendiar y úlcera. (29)

II.A.2.b. Estomatitis Aftosa Recurrente

La estomatitis aftosa recurrente es una enfermedad inflamatoria común que se caracteriza por exulceración solitaria o múltiple recurrentes y dolorosas de la mucosa oral. (24, 27, 29, 30, 31)

Aunque no muestra predilección por el género, se encuentra predominio femenino (en forma herpetiforme 3:1 en varones), siendo más común en jóvenes menores de 30 años de raza blanca, un 20% de la población general la ha sufrido en algún momento de su vida. (22, 25, 26, 27, 30)



Figura 2. EAR en cara ventral de la lengua. Adaptado de: Miret MA, Mérida MT, Corado J, Vivas S, Toro R, D'Alessandro C, et al. Presencia de citosinas en estomatitis aftosa recurrente. Med cutan IberLat Am. 2004; 32(4): 151-156.

II.A.2.b.1. Etiología

Controversial, multifactorial, probablemente por un fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o disfunción inmunológica local en personas genéticamente predispuestas, (9, 25, 26, 31) debido al aumento de las subpoblaciones de linfocitos T (CD4 y CD8) desconociendo el estímulo inicial que altera: la respuesta inmune, los valores séricos de las inmunoglobulinas, citocinas (IL-1, TGF- β) y las moléculas de la adhesión celular de un epitelio oral estable, dentro de los factores asociados se puede encontrar: (24, 25)

- Genéticos: antígenos HLA (Human LeukocyteAntigen). Incidencia si uno de los padres la padece, aumenta si son ambos. (9, 25, 26, 30, 31)
- Inmunológicos: desequilibrio por inmunodeficiencia transitoria. Autoanticuerpos, vasculitis por inmunocomplejos e inmunoglobulinas. (9, 25, 26, 30)
- Infecciosos: Reacción cruzada entre antígenos bacterianos y los estreptococos orales, infección por Helicobacter Pylori o el virus humano Herpes. (24, 25, 30, 31)
- Traumas mecánicos, térmicos o químicos. (25, 26, 30,31)
- Suspensión del tabaco: devuelve la sensibilidad de la mucosa disminuyendo la queratinización. (25, 26, 31)
- Déficit de hematínicos: minerales y vitaminas B12 y B1. (9, 25, 26, 30, 31)
- Hipersensibilidad de los alimentos: Enteropatía, alergia o intolerancia alimenticia está asociada con al atopía y la AOR. (25, 26, 30, 31)
- Cambios hormonales: En 1992 no se encontró ninguna relación entre EAR y el ciclo menstrual, embarazo o menopausia. (25, 31)
- Estrés: factor modificador. (25, 26)

II.A.2.b.2. Localización Oral

- En la superficie no queratinizada de la mucosa de revestimiento: cara interna de las mejillas, cara interna de los labios, paladar blando, cara ventral de la lengua y suelo de la boca. (25)
- Superficie queratinizada de la mucosa masticatoria: encías y paladar duro. (25)
- Mucosa especializada en el epitelio de la cara dorsal de la lengua. (25)

II.A.2.b.3. Manifestaciones clínicas

Inicia con máculas eritematosas dolorosas y en pocas horas la queratosis mediada por citosinas manifiesta una úlcera poco profunda, redondeada u ovalada, bien delimitada con halo inflamatorio sobre elevado, centro necrótico cubierto por pseudomembrana de color gris amarillento, con crecimiento centrífugo y la curación se obtiene por la reepitelización desde sus bordes. (25, 30, 31)

Por gravedad se clasifican en:

- Aftas simples: que es la más frecuente, con recurrencia (menor, mayor o herpetiforme) de 3-6 episodios anuales, de corta duración, curado espontáneo. Diagnóstico Aftosis Oral Recurrente.
- Aftas complejas: brotes más prolongados, continuos, tres o más aftas acompañadas de úlceras genitales o perianales. Catalogada como primaria o secundaria. (25)

II.A.2.b.4. Histopatología

La imagen es inespecífica y su diagnóstico se basa en la historia y examen clínico. La membrana mucosa muestra necrosis de tejido superficial con una membrana fibrinopurulenta que cubre el área ulcerada, corion hiperémico e infiltrado leucocitario. La necrosis está cubierta por restos de tejido, neutrófilos, linfocitos y monocitos. El epitelio está infiltrado por neutrófilos debajo de la úlcera en las células inflamatorias y linfocitos mononucleares en las zonas adyacentes, también se encuentran glándulas salivales menores afectadas por fibrosis periductal perialveolar, ectasia ductal e inflamación crónica (13, 26, 31).

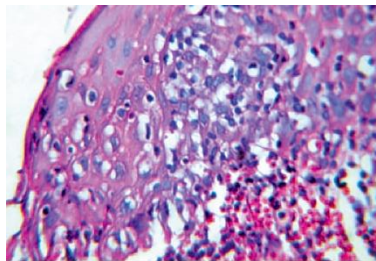


Figura 3. Microfotografía, borde de úlcera que muestra infirtradoperivascular y exostosis.

Fuente: Miret MA, Mérida MT, Corado J, Vivas S, Toro R, D'Alessandro C, et al.
Presencia de citosinas en estomatitis aftosa recurrente. Med cutan IberLat Am. 2004; 32(4):
151-156.

II.A.2.b.5. Clasificación de las aftas en la EARTabla 1. *Clasificación de las aftas en la EAR (9, 26, 27, 30, 31)*

	Aftas Menores	Aftas Mayores	Aftas Herpetiforme
Frecuencia	Mayor 80%	Menor 10%	Menor 10%
Tipo de mucosa afectada	No queratinizada	Mucosa queratinizada y no queratinizada	Mucosa no queratinizada
Localización oral	Labios, mejillas y bordes de la lengua, piso de boca, encía y paladar	Paladar blando, faringe, pilares amigdalinos	Piso de boca y la superficie ventral de la lengua
Afectación ganglionar	50% de los casos	No indica	No indica
Cantidad de úlceras	Úlceras únicas o	menores de cinco	10-100 úlceras
Tamaño diámetro	inferior a 1cm: 2-5mm	0.5mm a 1cm	1 a 3 mm
Profundidad	Poca	Más profundas	Simultáneas y confluyen
Morfología	Oval, redondeada, elíptica	No indica	No indica
Características	Bordes poco elevados, ligeramente indurados, con halo eritematoso rodeando lesión, centro necrótico amarillento	Centro necrótico grisáceo con bordes romos y elevados	No indica
Inicios	Mancha rosada	No indica	No indica
Mayor intensidad impidiendo deglución y habla			No indica
Dolor	Urente, intenso, espontáneo, irradiado, aumenta con ácidos, picantes, mascar y hablar		
Recurrencia	Dos a cuatro veces al año, sin sintomatología	Sin periodo libre de lesiones	
Curación	Espontánea de una a dos semanas	dos a 12 semanas	1 a 4 semanas
Cicatrización	Sin dejar cicatriz	Dejan cicatriz: mucosa hipocróica con fibrosis superficial	

Fuente: Miret MA, Mérida MT, Corado J, Vivas S, Toro R, D'Alessandro C, et al, Presencia de citosinas en estomatitis aftosa recurrente. Med Cutan IberLat Am 2004; 32(4): 151-156.



Figura 4. EAR menor. Adaptado de: Gutiérrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo Z. Determinación de Subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con Estomatitis Aftosa Recurrente. Acta odontol Venez. 2008; 46(2): 144-150

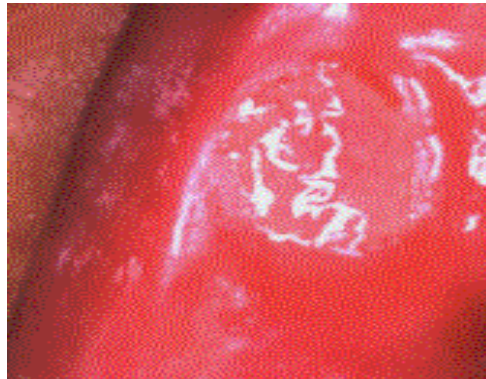


Figura 5. EAR mayor. Adaptado de: Gutierrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo Z. Determinación de Subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con Estomatitis Aftosa Recurrente. Acta odontol. venez. 2008; 46(2): 144-150

II.A.2.b.6. Diagnóstico diferencial de la EAR

El diagnóstico es elementalmente clínico. Los exámenes complementarios como de laboratorio: descartaran alteraciones hematológicas o sistémicas. (32)

Se debe diferenciar de infecciones víricas:

- Primo infección herpética o gingivostomatitis herpética aguda que se manifiesta en niños.
- Herpes recidivante intrabucal: ramilletes de vesículas.
- Herpes-Zoster: unilaterales y coexisten con lesiones cutáneas en mayores de 60 años.

- Herpangina: vesículas en pilares anteriores y paladar blando.
- Fiebre aftosa o glosopeda: zoonosis específica en animales de pezuña que al contacto el hombre con leche cruda del animal o directamente.
- Enfermedad boca, manos, pies: virus Coxsackie.
- Aftas infecciosas: en presencia de enfermedades: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Enfermedades mucocutáneas: pénfigos, penfigoides, liquen plano y lupus eritematoso sus aftas duran 8 a 10 días.
- Aftas de Pospischill-Feyter: en niños por el virus herpes simple.
- Eritema multiforme: máculas, ampollas, vesículas, erosiones y costras serohemáticas.
- Enfermedades hematológicas: Leucemias, agranulocitosis. Son lesiones necrobióticas, sin eritema perilesional y zonas purpúricas. Neutropenia cíclica: congénita.
- Lesiones por agentes físicos y químicos: Radiaciones, agentes químicos
- Úlcera maligna: larga evolución sin dolor, profunda, borde revertido. Histología para diagnóstico. (33)

II.A.2.b.6. Tratamiento

Como se desconoce su origen, su tratamiento se enfoca en disminuir los síntomas del dolor, acortar el plazo de curación y aumentar los períodos asintomáticos.

Algunos solo requieren modificación de la dieta y de su higiene oral, enjuagues con agua oxigenada.

Otros requieran tratamientos tópicos como la digluconato de clorhexidina, hexetidina, carbenoxolona, corticosteroides tópicos, colutorio de bencidamida o con tetraciclina; sucralfato, amlexanox al 5%, nitrato de plata; tratamientos más complejos con crioterapia con nitrógeno líquido, láser y ultrasonidos de baja densidad.

En episodios recalcitrantes, el uso de tratamientos sistémicos: corticoides, pentoxifilina, levamisol, colquicina (colchicina) y dapsona, talidomida, tratamiento biológico, clofazimina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, entre otros. (25, 26, 27, 30, 31)

II.A.2.c. Leucocitos

Los leucocitos son células sanguíneas, son menos numerosos que los eritrocitos, tan solo hay 7000 a 8000 por m^3 de sangre humana. (34)

II.A.2.c.1. Clases de Leucocitos

En la sangre normal se encuentran cinco tipos de leucocitos:

- **Neutrófilos Polimorfonucleares:** Se reconocen por la forma distintiva de su núcleo, está dividido en segmentos conectados por puentes finos de material nuclear. **Basófilos, eosinófilos y neutrófilos:** Poseen una elevada concentración de gránulos citoplasmáticos. Estos son llamados granulocitos, con propiedades de coloración básicas como la hematoxilina, los eosinófilos se tiñen intensamente con eosina.
- **Linfocitos** se reconocen por la morfología de su núcleo que es muy redondeada y se tiñen intensamente.
- **Monocitos** se caracterizan por células de mayor tamaño que se encuentran en la sangre, tiene la propiedad de emigrar desde la sangre a la mayoría de los tejidos del cuerpo, incluidos los pulmones, el hígado y el tejido linfoide, son llamados macrófagos (35).

II.A.2.c.1.a. Granulocitos

Se distinguen tres tipos de granulocitos en función de los gránulos citoplasmáticos:

1. **Neutrófilos:** Poseen un núcleo bilobulado. Su citoplasma contiene tanto gránulos secundarios (específicos) como primarios. Representan el 60 - 70% de los leucocitos circulares, tienen una vida media de 6-7h y pueden subsistir hasta 4 días en el tejido conjuntivo.
2. **Eosinófilos:** Los eosinófilos representan un núcleo bilobulado. Representan el 2-4% de los leucocitos circulantes y también están dotados de la capacidad de abandonar el torrente circulatorio para entrar en el tejido conjuntivo. Constituyen la primera línea de defensa frente a los parásitos y también intervienen en la aparición del asma bronquial.
3. **Basófilos:** Contienen gránulos citoplasmáticos metacromáticos de gran tamaño que suelen ocultar su núcleo bilobulado. Representan el 1% de los leucocitos circulantes. Pueden abandonar el torrente circular para pasar al tejido conjuntivo, interviniendo en la hipersensibilidad inmediata (asma bronquial) y diferida (reacción cutánea alérgica) (37).

II.A.2.c.1.b Mononucleares Agranulocitos

Engloban a los linfocitos y los monocitos. Tienen un núcleo redondo o hendido. Sólo contienen gránulos primarios de tipo lisosómico.

1. **Linfocitos:** Células grandes (3% de linfocitos, 9 a 12 μm) o pequeños (97% de los linfocitos, 6 a 8 μm). En ambos subtipos, el núcleo es redondo y puede presentarse leve hendidura.

Se clasifican en dos grupos:

- Linfocitos B se producen y se maduran en la médula ósea.
- Linfocitos T, se desarrollan en la médula ósea, y la maduración tiene lugar en el timo, intervienen en la inmunidad celular.

2. Monocitos: Miden entre 12 y 20 μ m de diámetro. Su núcleo presenta forma de riñón u ovalado. Se desplazan en el torrente circulatorio durante 12 a 100h y después pasan al tejido conjuntivo, intervienen en la fagocitosis bacteriana, la presentación de antígenos y la eliminación de residuos de células muertas. (37)

II.A.2.c.2. Recuento de leucocitos

Un recuento de leucocitos (WBC, por sus siglas en inglés) elevado, lo que se conoce en el ámbito médico como leucocitosis, indica que ha habido un incremento en el número de estos glóbulos blancos que circulan por el torrente sanguíneo para combatir las enfermedades, algo que puede suceder por diversos factores. (38)

Los leucocitos pueden variar en número y tipo. El aumento del número de leucocitos en la sangre se denomina leucocitosis. Un aumento en el porcentaje de polimorfonucleares indica infección, inflamación, o absorción de toxinas. Procesos no infecciosos, algunos de tipo normal, como el parto o el ejercicio, y algunos no tan normales, como las convulsiones o los vómitos, también tienden a aumentar el porcentaje de neutrófilos. (36)

El porcentaje de linfocitos aumenta en las paperas, brucelosis, tos ferina, influenza, tuberculosis, bocio, algunas micosis y, frecuentemente, después de exposición excesiva a la luz solar. (36)

Un aumento relativo de monocitos es particularmente distintivo de la fiebre tifoidea, pero también se observa en algunas manifestaciones parasitarias, o en la fiebre manchada de las montañas rocosas, la enfermedad de Hodgkin y algunos tipos de intoxicación microbiana. (36)

II.A.2.c.2.a. Granulocitos

II.A.2.c.2.a.1. Neutrófilos

El cuerpo humano tiene más de $2 \times 10^3/\mu\text{L}$ de células neutrófilas polimorfonucleares (PMN); se dio a conocer entre los años 1880 y 1920 como polinuclear, mantiene la homeostasis del organismo, produce radicales libres, fagocita microorganismos, secreta citocinas, elimina células tumorales y neutraliza virus, entre tantas cosas. (40)

Derivan de células madres pluripotenciales de la médula ósea. La serie granulocítica está compuesta por neutrófilos, basófilos y eosinófilos, con núcleos multilobulados, numerosos gránulos citoplasmáticos de tinción para un lugar de acción tisular, pasa por dos fases diferenciadas: mitótica y no mitótica que duran una semana. En la fase no mitótica se desarrollan los neutrófilos en cayado o inmaduros y los maduros. En su desarrollo morfológico aparecen cambios en las propiedades físicas de la célula, aparición de antígenos de superficie específicos y maduración funcional. (40)

En los neutrófilos existen dos tipos de gránulos:

- Peroxidasa-positivos o primarios que se tiñen de azul, son verdaderos lisosomas que contienen hidrolasas, proteasas, mieloperoxidasa, proteínas catiónicas, defensinas, lisozima y mucopolisacáridos.
- Peroxidasa-negativos o secundarios o específicos, abundantes, contienen lactoferrina, lisozima y proteína transportadora de vitamina B12.
- En su superficie se encuentran receptores específicos para sustancias humores: IgA, IgG, C3b y factores quimiotácticos. (40)
- La producción de células es por día. En una infección aguda, se desplazan desde la médula. Su vida media intravascular es de 6-8 horas y extravascular 7-14 días.
- En una infección aguda, granulocitosis, se distribuyen liberando granulocitos de la reserva medular y del depósito marginal al circulante. (41)

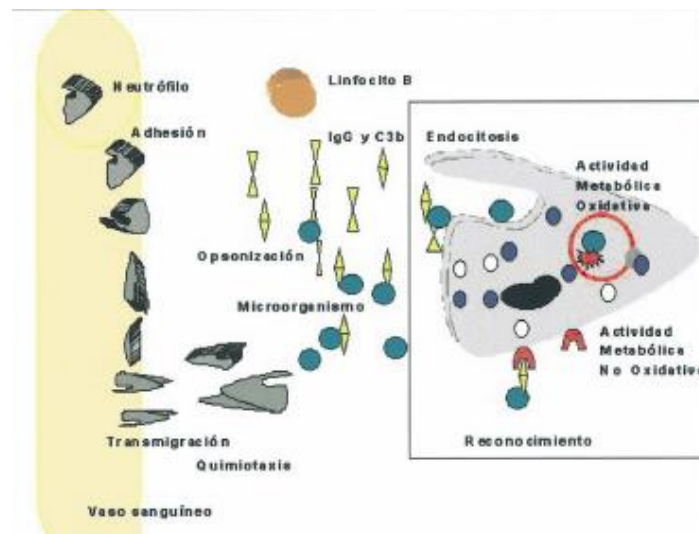


Figura 6. Fases de la actividad fagocítica PMN. Fuente: Diz P, Ocampo A, Fernández J. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. Medicina Oral 2002; 7: 206-21 (25)

En la figura 6 se observa la función fagocítica que inicia con la localización del patógeno y concluye con su eliminación, que varían según las características de superficie del propio microorganismo, liberación de opsoninas séricas, activación de receptores de membranas

específicos y efectos moduladores de las citocinas del hospedador y los productos secretados por el germen invasor. (41)

II.A.2.c.2.a.1.a. Recuento de Neutrófilos

Es el cálculo absoluto o recuento basal de los neutrófilos sanguíneos por litro de sangre que varían según raza y género en personas saludables. (40,41)

Media del recuento de adultos masculinos americanos caucásicos e hispanicos: 4.3x/L y en femeninos 4.5 x/L.

Fue menor en raza negra: 3.5 x/L para masculinos y 3.8 x/L para femeninos.

En neutropenia: inferior a 2000x/litro

La neutrofilia es un indicador de inflamación aguda estimada con mayor a 2 desvíos estándar por encima de la media de uno o más sub-conjuntos de neutrófilos circulantes. (41)

II.A.2.c.2.a.2. Eosinófilos

Los gránulos de los eosinófilos son más grandes que los de los neutrófilos y miden hasta 1um de diámetro, con cuerpos lamelares, su citoplasma contiene algunas mitocondrias y tienen complejo de Golgi definido. (34) Tienen grandes gránulos que se tiñen de color rojo brillante con eosina, un colorante ácido. La cantidad de eosinófilos aumenta durante reacciones alérgicas y las infestaciones por parásitos (como la tenía). (37) En su circulación no tienen una función importante pero en el tejido conectivo laxo, a donde llegan por sus cualidades migratorias y en donde se encuentran fácilmente, presentan actividades antibacterianas y fagocítica de complejos antígenos-anticuerpos. (34)

Los eosinófilos representan un núcleo bilobulado. Representan el 2-4% de los leucocitos circulantes y también están dotados de la capacidad de abandonar el torrente circulatorio para entrar en el tejido conjuntivo. Constituyen la primera línea de defensa frente a los parásitos y también intervienen en la aparición del asma bronquial. (37)

Se infiltran en áreas de infección en menor cuantía, son particularmente efectivos para eliminar larva de parásitos helmínticos. Fagocitan microorganismos, son menos activos que los neutrófilos o los macrófagos (monocitos), los eosinófilos tienen una forma reguladora en las inflamaciones alérgicas. No son tan eficaces como los eosinófilos para fagocitar y destruir microorganismos, intervienen en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, porque aumentan de número, no sólo en las zonas donde tienen lugar esas reacciones sino también en la sangre periférica de las personas alérgicas. (41)

El porcentaje de eosinófilos aumenta en muchas infecciones por gusanos y protozoos, trastornos alérgicos como el asma bronquial, leucemia mielógena, escarlatina y otros. (36)

II.A.2.c.2.a.3. Basófilos

Contienen gránulos citoplasmáticos metacromáticos de gran tamaño que suelen ocultar su núcleo bilobulado. Representan el 1% de los leucocitos circulantes. Pueden abandonar el torrente circular para pasar al tejido conjuntivo, interviniendo en la hipersensibilidad inmediata (asma bronquial) y diferida (reacción cutánea alérgica). (36)

Llamados mastocitos, junto con tipo de células que se encuentran en el tejido conectivo; contienen histamina que cuando se libera produce inflamación, proceso fundamental que protege contra la infección, son células sanguíneas más raras y ejercen actividades antimicrobianas sólo indirectamente. Constituyen sólo en 0,5% de los leucocitos, es decir, Constituyen sólo alrededor del 0,5% de los leucocitos de la sangre periférica, es decir, únicamente unos cuarenta basófilos por milímetro cúbico de sangre; lo que hace necesario examinar varios cientos de leucocitos para encontrar uno en una película sanguínea (40); hay un basófilo por cada 120.000 eritrocitos. (31) Estos tienen un diámetro de 10µm a 12 µm, son más o menos del mismo tamaño que los neutrófilos. (40)

Por otro lado es poco lo conocido de basófilos, pero su proporción puede aumentar en caso de leucemia mielógena. Desempeñan cierto papel en la alergia. Contienen histamina que cuando se libera produce inflamación, proceso fundamental que protege contra la infección. (36)

II.A.2.c.2.b. Agranulocitos

II.A.2.c.2.b.1. Linfocitos

Los linfocitos son las células que sintetizan, además median en un tipo de defensa llamada inmunidad celular. Se reconocen por la morfología de su núcleo que es muy redondeada y se tiñe intensamente (41), se encuentran en la linfa, además de la sangre; los monocitos son los leucocitos no granulares más grandes. (40)

Los linfocitos son células son relativamente inactivas, cuando son transportadas por sangre, pero pueden salirse de ella y ocupar los espacios intersticiales, corresponden a 1/3 del de los neutrófilos y constituyen del 20 al 25% de todos los leucocitos en las personas saludables. (36)

Linfocitos son los leucocitos más pequeños, la mayoría mide de 6 a 8 μm de diámetro en los frotis de sangre y tienen, más o menos, el mismo tamaño de los eritrocitos, aunque algunos pueden tener de 8 a 10 μm y unos pocos alcanzan 12 μm de diámetro. (34)

Comprenden entre el 20 y 50% de los leucocitos sanguíneos, por ello, en una película de sangre periférica, se halla aproximadamente la mitad de linfocitos como de neutrófilos. (40)

La mayoría mide de 6 μm a 9 μm de diámetro y se denominan linfocitos pequeños.

- Una proporción más reducida es notablemente grande entre 9 μm y 15 μm de diámetro y se denominan linfocitos grandes.

El porcentaje de linfocitos aumenta en las paperas, brucelosis, tos ferina, influenza, tuberculosis, bocio, algunas micosis y, frecuentemente, después de exposición excesiva a la luz solar. (36)

II.A.2.c.2.b.1. Monocitos

Tiene un diámetro de 12 μm a 20 μm , son los leucocitos más grandes que se observan en la película de la sangre. Se caracterizan por células de mayor tamaño que se encuentran en la sangre, tiene la propiedad de emigrar desde la sangre a la mayoría de los tejidos del cuerpo, incluidos los pulmones, el hígado y el tejido linfoide, son llamados macrófagos. (35)

Comprenden del 2 al 8% de los leucocitos sanguíneos. En números absolutos, hay aproximadamente de 200 a 600 por milímetro cúbico de sangre. Son fácilmente reconocidos en la película sanguínea; migran en cantidades crecientes desde las vénulas hasta las zonas de inflamación aguda. (40)

Se reconocen por ser células de mayor tamaño que se encuentran en la sangre; además se distinguen por el aspecto de sus núcleos, que pueden ser dentados e incluso en forma de herradura. Tienen la propiedad de emigrar desde la sangre a la mayoría de los tejidos del cuerpo, incluyendo los pulmones, el hígado y el tejido linfoide. (40)

Sirven como precursores inmediatos de los macrófagos, además tienen la capacidad de fagocitar bacterias, virus y complejos de antígenos y anticuerpos presentes en el torrente sanguíneo. Los monocitos y macrófagos también participan en la reacción inflamatoria aguda. La emigración de los neutrófilos de las vénulas está acompañada por una marginación y diapédesis muy semejantes de los monocitos. Al entrar en los tejidos, los monocitos se transforman en macrófagos. (40)

II.A.2.c.3. Manifestaciones orales por alteración de los PMN

Una alteración neutrófica del sistema vegetativo de los niños y adolescentes actuaría como sustrato basal sobre el que incidiría el resto de los factores, presentándose las aftas, la gingivitis severa y la periodontitis. (Ver figura 5). (30, 32)

La prevención y control de procesos infecciosos intraorales, aplicación de flúor tópico, sellados de fisuras, recomendaciones dietéticas y promoción de salud oral, como remoción periódica de placa y cálculo, empleo de antisépticos (clorhexidina al 0.2%) y tratamiento periodontal. (40)

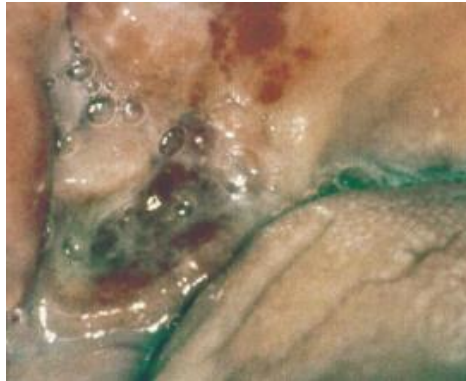


Figura 7. Ulcera aftosa en paciente con neutropenia crónica. Fuente: Diz P, Ocampo A, Fernández J. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. Medicina Oral 2002; 7: 206-21

Desde 1966 Bradley y Metcaf, descubrieron los “factores estimuladores de colonias”: glicoproteínas que regulan la producción y diferenciación de las células progenitoras mieloides y la funcionalidad de las células sanguíneas maduras, para usos terapéuticos con tecnología de ADN recombinante como los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) para neutropenias asociadas al SIDA, o por quimioterapias, trasplante de médula ósea, mielodisplasia, anemia aplásica, neutropenia congénita, cíclica e idiopática en especial en tratamientos odontológicos en pacientes seleccionados. La dosis habitual es de 0.5 millones de unidades (5µg)/kg de peso/día, vía subcutánea o intravenosa durante 3-5 días, atendido intrahospitalariamente.

Entre sus efectos secundarios: trombocitopenia, esplenomegalia, anemia, aumento transitorio de los progenitores mieloides y hematuria/proteinuria. En su interrupción se disminuye hasta el 50% de neutrófilos circulantes, normalizándose entre 1-7 días más tarde. (40)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.A Selección y descripción de participantes.

III.A.1. Tipo de estudio

Es un estudio de tipo observacional descriptivo, con el cual se busca determinar el recuento de leucocito en cuadro hemático de pacientes con estomatitis aftosa recurrente.

III.A.2 Población y muestra

Aproximadamente 720 estudiantes de la Universidad Santo Tomás reportaron la presencia de estomatitis aftosa recurrente y 71 (9,6%) reportaron frecuencia mensual, con un poder de 80 y una sensibilidad de 95% y una relación de 1:9 se establece una muestra de 38 pacientes.

Se incluirán en el presente estudio 40 individuos, 20 de los cuales tienen diagnóstico de estomatitis aftosa recurrente y 20 pacientes sanos que pertenecerán al grupo control.

III.A.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes que presenten las estomatitis aftosa recurrente en los primeros días de aparecida esta patología.
- Pacientes mujeres y hombres de todas las edades que pertenezcan a cualquier estrato-socioeconómico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que después de los 7 días de la patología no se haya realizado las pruebas hematológicas.
- Paciente que no desee participar.

III.B Información Técnica

III.B.1. Instrumentos para la recolección de Datos

A partir del recuento de leucocitos se tendrá en cuenta diligenciar el formato de alteraciones entre el grupo 1 y el grupo control.

III.B.2. Procedimiento de investigación

Fase I

Identificación y diagnóstico del paciente

Una vez se aplicaron los criterios de selección se ingresaron los pacientes al estudio con la firma del consentimiento informado, luego se identificó la frecuencia de recurrencias inferior a 2 meses y ante la presencia de las mismas se remitió al paciente para que le realizaran las pruebas propuestas: Cuadro hemático (En convenio con laboratorio reconocido de la ciudad Usando técnica de electroquimioluminiscencia). Los pacientes que pertenecieron al grupo control fueron remitidos al mismo lugar con el fin de realizarse el examen.

Posteriormente, una vez se recogieron los resultados se recolectó la información consignadas en el instrumento y se aplicaron las pruebas estadísticas.

Fase II

Después de recolectar las anteriores variables de cada paciente, se codificó y se analizó la información obtenida.

III.C. Estadística y tratamiento de los datos.

III.C.1. Variables para el análisis del problema de investigación

Sociodemográficas

- **Edad:** Tiempo transcurrido a partir del momento en que nació el individuo. Definición operacional: Años cumplidos del paciente.
- **Sexo:** Se define como la condición orgánica que distingue el hombre de la mujer.
- **Nivel socioeconómico:** Clasificación de acuerdo al nivel de ingreso, propiedades y sitio de la ciudad donde reside.

Variables estudio clínico

- **Estomatitis aftosa recurrente:** Hace referencia a la presencia de úlceras de aspecto blanquecino con un halo eritematoso bien delimitadas, tamaños variables únicas o múltiples.
- **Tipo de EAR:** Hace referencia la clasificación de la EAR según el tamaño y el número de las lesiones.
- **Frecuencia de recurrencia auto reportada:** Duración y recurrencia de estomatitis aftosa recurrente.
- **Numero de lesiones por ciclo:** Cantidad de lesiones presentes durante un ciclo específico.
- **Tiempo de Curación:** Se mide la duración de un determinado fenómeno o suceso.
- Factores asociados a la aparición de aftas: Diferentes factores que contribuyen a la aparición de aftas bucales recurrentes
- **Hábito de fumar:** Persona que consume tabaco
- **Consumo de medicamentos:** Proceso equivalente al suministro de un medicamento para el bienestar de la salud.
- **Enfermedad Sistémica Crónica:** Enfermedades de larga duración, cuyo fin o duración no puede preverse claramente.
- **Recuento de leucocitos:** Es una medida de número de leucocitos en la sangre.
- **Recuento de neutrófilos:** Es una medida del número de neutrófilos en la sangre.
- **Recuento de eosinófilos:** Es una medida del número de eosinófilos en la sangre.
- **Recuento de basófilos:** Es una medida del número de basófilos en la sangre.
- **Recuento de linfocitos:** Es una medida del número de linfocitos en la sangre.
- **Recuento de monocitos:** Es una medida del número de monocitos en la sangre.
- **Recuento diferencias de leucocitos:** Diferencial de polimorfonucleares (OMN) y mononucleares.

III.C.2. Plan de análisis estadístico

III.C.2.a. Plan de análisis Univariado

Consiste en el análisis de cada una de las variables estudiadas por separado, es decir, el análisis está basado en una sola variable. La estadística descriptiva tiene la finalidad de analizar los datos de una serie y describir su comportamiento. Para facilitar esta tarea, se utilizaron las tablas de frecuencia y las representaciones gráficas, se deben reducir los datos

de la serie a unos cuantos números que proporcionan una idea clara de la misma; estos números reciben el nombre de estadísticos –es un **número** que se obtiene a partir de los **datos** de una **distribución estadística**, que se aplicaron sobre una muestra- los cuales ponen de manifiesto los rasgos principales, o características, de una distribución de frecuencias o tabla de frecuencias. Las características hacen referencia a la mayor o menor concentración de los datos, a su dispersión y a la forma que toma su representación gráfica (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de las Variables

TIPO DE VARIABLE	TIPO DE MEDIDA	DESCRIPCIÓN
CUALITATIVAS	Frecuencia Porcentaje Razón	
	Medidas de Tendencia Central: Su valor está comprendido entre el valor máximo y el valor mínimo de la serie. En su cálculo intervienen todos y cada uno de los valores de la serie	Media: (también llamada promedio o simplemente) de un conjunto finito de números es igual a la suma de todos sus valores dividida entre el número de sumandos Moda: es el valor que más se repite en una serie de datos. Es por lo tanto el valor de mayor frecuencia
CUANTITATIVAS	Medidas de Dispersión: para tener una información ordenada del comportamiento de una serie no basta con conocer sus promedios, ya que los datos están muy dispersos, estos no son significativos	Máximo: Es el mayor valor de la serie Mínimo: Es el menor valor extremo de la serie Rango: Esta medida de dispersión se define como la distancia entre el valor más pequeño y el más grande de la variable una vez han sido ordenados; es decir, entre los valores extremos de la serie

III.C.2.b. Plan de Análisis Bivariado.

El análisis bivariado diseña tablas con tabulaciones cruzadas, es decir, las categorías de una variable se cruzan con las categorías de una segunda variable, las cuales se conocen como tablas de contingencia.

En cuanto se refiere al nivel de significancia, ésta se toma del 95% con una probabilidad de error del 5%, teniendo en cuenta que los niños clasificados en el presente estudio fueron seleccionados al azar (Tabla 3).

Tabla 3. Analisis Bivariado

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	ESCALA DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
Alteraciones del recuento de leucocitos	Edad	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
	Género	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Nivel socio-económico	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Estomatitis aftosa recurrente	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Tipo de EAR	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Frecuencia de recurrencia auto reportada	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Numero de lesiones por ciclo	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Tiempo de Curación	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Hábito de fumar	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Consumo de medicamentos	Nominal-Nominal	Chi2 o test exacto de Fisher
	Recuento de leucocitos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
	Recuento de neutrófilos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
	Recuento de eosinófilos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
	Recuento de basófilos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
	Recuento de linfocitos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney

Recuento de monocitos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney
Recuento diferencial de leucocitos	Nominal- Razón	T-student o U de Man Whitney

III.D. Consideraciones éticas.

- Este estudio fue diseñado y realizado de acuerdo a la resolución 008430 de 1993 en la cual se exponen todos los aspectos y consideraciones éticas que debe tener un proyecto de investigación al trabajar con seres humanos.
- Esta investigación es de tipo observacional descriptivo donde se determinó si el recuento de leucocitos se altera en pacientes con estomatitis aftosa recurrente; está clasificado como un estudio sin riesgo, ya que la recolección de datos se realizó con pruebas de laboratorio y con métodos de investigación documental y no se hizo ninguna modificación intencionada de las variables biológicas fisiológicas o sociales de las personas que participaron en el estudio.
- El estudio cumple con todas las disposiciones generales de la resolución ya que se encontró bajo la observación directa de un comité bien constituido y se realizó en pro de la ciencia y bienestar de la sociedad. También se realizó bajo los artículos 5-13; donde se protege constantemente la privacidad y no existe riesgo alguno previsto, existe completo conocimiento y responsabilidad por parte de los investigadores de todas las acciones llevadas a cabo. Al paciente se le informó al todos los aspectos relevantes del estudio, y se le permitió preguntar y decidir si participa o no en el estudio.

Apéndice C

IV. Resultados

La población evaluada fue de 40 pacientes donde la mayoría de los participantes fueron mujeres representando el 60% del total de la población, el 45% de los pacientes que participaron en el estudio pertenecieron al estrato socioeconómico 3 seguido del estrato 4 con un 37,5% (Tabla 4). La media de la edad estuvo en 24,1 años (IC 95% 21,5-26,8) con una desviación estándar de 8,2 años con respecto a la media de la población, la mínima edad reportada fue de 15 años con una máxima de 49 años de edad. (Tabla 7)

Tabla 4. Descripción por frecuencias y porcentajes del sexo y estrato.

Variables sociodemográficas	No	%
Sexo		
<i>Mujeres</i>	24	60
<i>Hombres</i>	16	40
Estrato		
<i>Estrato 1</i>	1	2,5
<i>Estrato 2</i>	6	15
<i>Estrato 3</i>	18	45
<i>Estrato 4</i>	15	37,5

De los 40 participantes 20 de estos presentaron Aftas, el 50% de las personas con Aftas se caracterizaron de la siguiente manera el 70% presentaron Estomatitis Aftosa Recurrente menor, el 45% presentó una lesión por ciclo y esto fue seguido por las personas que presentaron de una a dos lesiones por ciclo con un 35% y más de tres lesiones por ciclo con el 20%. Las variables tipo de estomatitis aftosa recurrente y clasificación de la estomatitis aftosa recurrente tuvieron la misma distribución, el mayor tiempo de curación estuvo en 7 a 10 días con un 70%, el tiempo de recurrencia de mayor porcentaje fue un mes con el 35% seguido de dos meses con el 30%. (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de las características clínicas de la Estomatitis Aftosa Recurrente

Características Clínicas de los pacientes EAR	No	%
Presencia de AFTAS		
<i>Si</i>	20	50
<i>No</i>	20	50
Tipo de Estomatitis Aftosa Recurrente		
<i>Menor</i>	14	70
<i>Mayor</i>	6	30
Número de lesiones por ciclo		
<i>1</i>	9	45
<i>1 a 2</i>	7	35
<i>Más de 3</i>	4	20
Clasificación de la estomatitis aftosa recurrente		
<i>A</i>	9	45
<i>B</i>	7	35
<i>C</i>	4	20
Tiempo de Curación		
<i>7 a 10 días</i>	14	70
<i>11 a 20 días</i>	4	20
<i>21 a 30 días</i>	2	10
Frecuencia de recurrencia reportada		
<i>Semanas</i>	3	15
<i>1 mes</i>	7	35
<i>2 meses</i>	6	30
<i>3 meses</i>	2	10
<i>6 meses</i>	2	10

El 60 % de los 20 pacientes con EAR manifestaron que hacían sus actividades sin tanta molestia, los factores que más desencadenaron la ocurrencia en esta población fue el Estrés con un 60% seguido de trauma en un 30%. En el total de la población el hábito de fumar fue del 7,5%, el 5% de la población manifestó haber consumido medicamentos, el 7,5% de la población presentaba enfermedades crónicas. La presencia de Neutrófilos se reportó en un 62,5% de la población como normal, en los eosinófilos el 37,5% se describe como normal, para los basófilos el 97,5% refirió un nivel normal, en los monocitos el 47,5% del total de los evaluados refirió un alto nivel y en los linfocitos el 67,5% se encontraban en un parámetro normal. (Tabla 6)

Tabla 6. Distribución de las características de los participantes en el estudio.

Características de los participantes	No	%
Afectación de la calidad de vida		
<i>Realiza sus actividades con dificultad</i>	4	20
<i>Realiza sus actividades sin tanta molestia</i>	12	60
<i>Realiza sus actividades normalmente</i>	4	20
Factores que desencadenan la ocurrencia		
<i>Desgate físico</i>	2	10
<i>Estrés</i>	12	60
<i>Trauma</i>	6	30
Hábito de Fumar		
<i>No</i>	37	92,5
<i>Si</i>	3	7,5
Consumo de Medicamentos		
<i>No</i>	38	95
<i>Si</i>	2	5
Enfermedad Crónica		
<i>No</i>	37	92,5
<i>Si</i>	3	7,5
Neutrófilos		
<i>Normal</i>	25	62,5
<i>Alto</i>	3	7,5
<i>Bajo</i>	12	30
Eosinófilos		
<i>Normal</i>	15	37,5
<i>Alto</i>	16	40
<i>Bajo</i>	9	22,5
Basófilos		
<i>Normal</i>	39	97,5
<i>Alto</i>	1	2,5
Monocitos		
<i>Normal</i>	21	52,5
<i>Alto</i>	19	47,5
Linfocitos		
<i>Normal</i>	27	67,5
<i>Alto</i>	10	25
<i>Bajo</i>	3	7,5

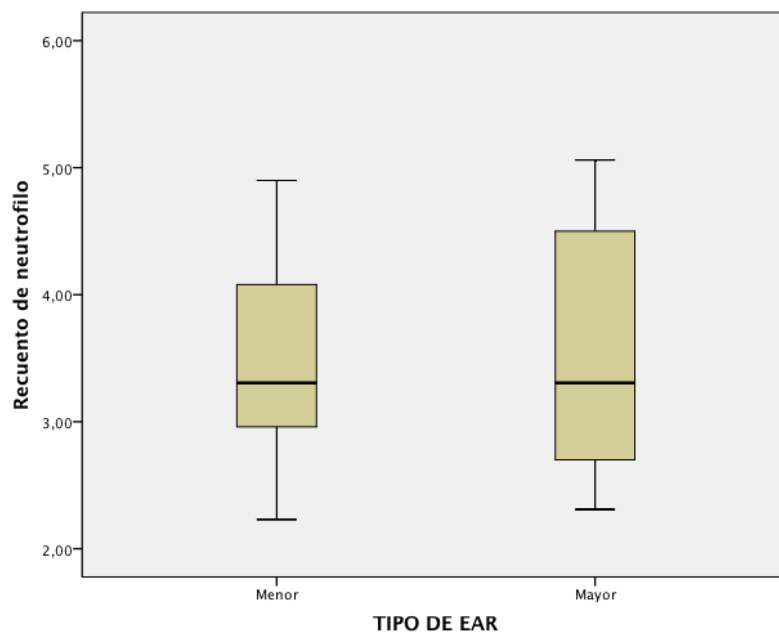
El recuento de neutrófilos tuvo sus datos entre 2,23 y 8,65 x 10³/uL con una media de 3,74 x 10³/uL. Los eosinófilos tuvieron una media de 0,24 x 10³/uL con un mínimo dato de 0,04 x 10³/uL y un máximo de 0,77 x 10³/uL, la media de los basófilos fue de 0,02 x 10³/uL y sus valores oscilaron entre 0,01 a 0,06 10³/uL, este fue el grupo con menor valor y esto es debido a su naturaleza, los monocitos presentaron una media de 0,53 x 10³/uL un mínimo de 0,30 x 10³/uL y máximo de 0,82 10³/uL, por último los linfocitos tuvieron una media de 2,36 10³/uL un mínimo de 1,32 10³/uL y un máximo de 4,5 10³/uL (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de la Edad y Recuento de leucocitos

Variables	Media	IC 95%	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	24,18	21,54-26,81	8,22	15	49
Recuento de Neutrófilos	3,74	3,63-4,13	1,22	2,23	8,65
Recuento de Eosinófilos	0,24	0,19-0,30	0,16	0,04	0,77
Recuento de Basófilos	0,02	0,02-0,03	0,01	0,01	0,06
Recuento de Monocitos	0,53	0,49-0,57	0,13	0,30	0,82
Recuento de Linfocitos	2,36	2,15-2,57	0,66	1,32	4,50

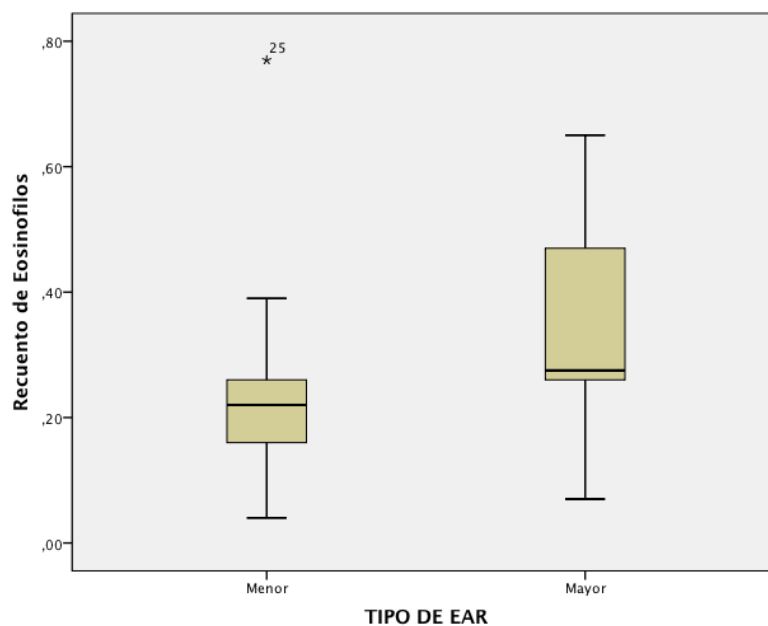
Según la variable tipos de EAR y el recuento de neutrófilos, en la categoría de EAR menor se observó una media de 3,5 x 10³/uL, de igual forma para la categoría de EAR mayor. (Figura 8) La prueba de homogeneidad utilizada para todos los casos fue Shapiro Wilk, su valor de p fue de >0,050 lo que sugiere una distribución normal. En este caso se utilizó la prueba T-student con un valor de p >0,050, lo cual explica que no hay diferencias en las medias del recuento de neutrófilos en las categorías de tipo de EAR.

Figura 8. Distribución del recuento de neutrófilos según el tipo de EAR.



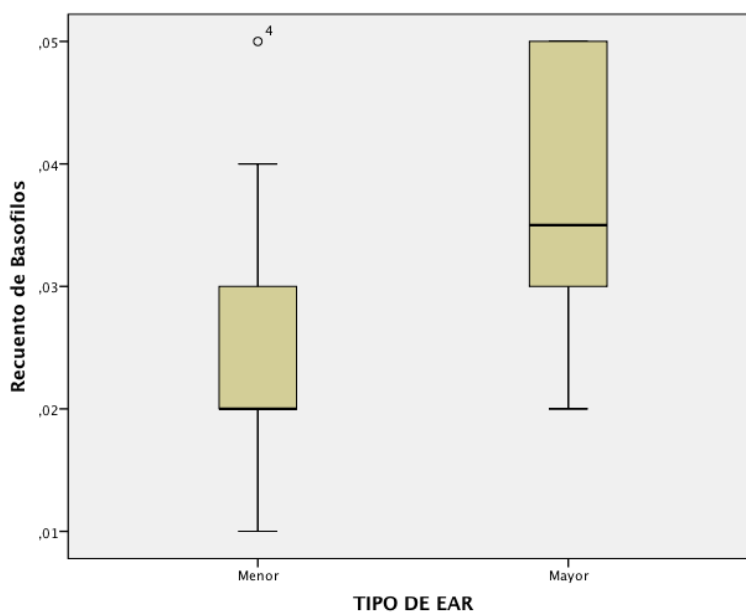
La distribución del recuento de eosinófilos según el tipo de EAR tuvo medianas diferentes, para la EAR menor fue de $0,22 \times 10^3/uL$ y con un $0,27 \times 10^3/uL$ para la EAR mayor con (figura 9). La prueba de homogeneidad tuvo un valor de $p > 0,050$ indicando una distribución no normal, en este caso se utilizó la prueba U de Man Withney con un valor de $p 0,153$ la cual refiere que no existe diferencias entre las medianas.

Figura 9. Distribución del recuento de eosinófilos según el tipo de EAR



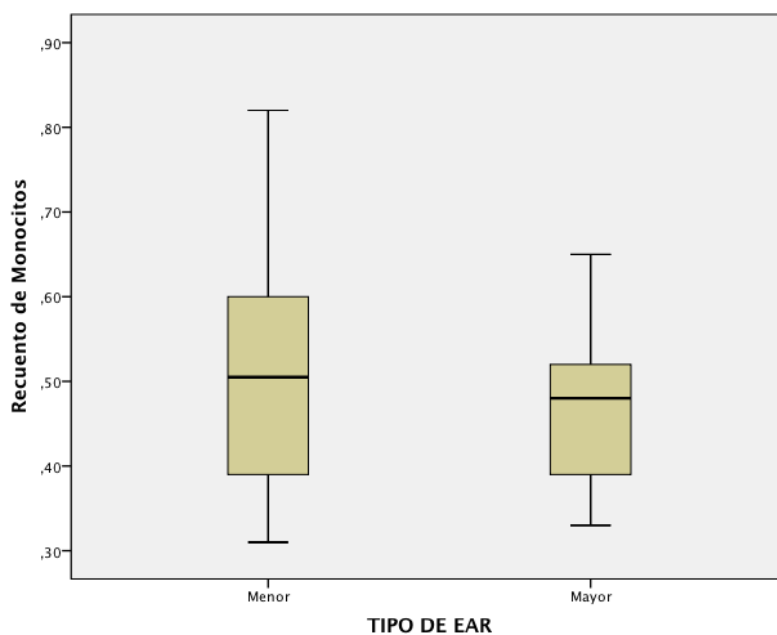
En la distribución del recuento de basófilos según la variable el tipo de EAR, se observó que sus medianas fueron muy diferentes, para la categoría de EAR menor estuvo en $0,020 \times 10^3/\mu\text{L}$ y en la categoría de EAR mayor fue de $0,035 \times 10^3/\mu\text{L}$. (Figura 10); las pruebas de homogeneidad presentaron un valor de $p > 0,050$ mostrando una distribución no normal, la prueba de U de Man Withney tuvo un valor de $p > 0,050$ lo cual prueba que si hay diferencias entre las medianas de la categorías de tipo de EAR.

Figura 10. Distribución del recuento de Basófilos según el tipo de EAR



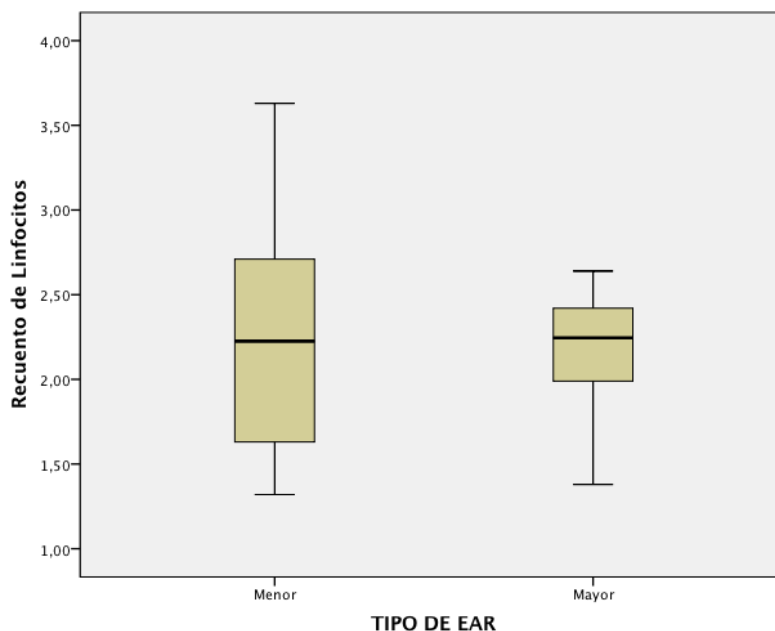
En el recuento de monocitos según el tipo de EAR se obtuvo de $0,51 \times 10^3/\mu\text{L}$ para la EAR menor y para la EAR mayor $0,47 \times 10^3/\mu\text{L}$, lo cual muestra una pequeña diferencia entre las medias (Figura 11). Las pruebas de normalidad fueron $> 0,050$ lo que señala un comportamiento normal, la prueba que se utilizó en este caso fue la T-student con valor de $p > 0,427$ aclarando que no hay diferencias entre las medias de ambas categorías de tipo de EAR.

Figura 11. Distribución del recuento de Monocitos según el tipo de EAR



Por último el recuento de linfocitos según el tipo de EAR, presenta una media de $2,25 \times 10^3/\mu\text{L}$ en la categoría de EAR menor y en la EAR mayor una media de $2,15 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Figura 12). Las pruebas de homogeneidad tuvieron un valor de $p > 0,050$ lo que sugiere que no hay diferencias entre las medias de las categorías de tipo de EAR, la prueba utilizada en este caso fue la T Student lo que sugiere que no existen diferencias entre las medias de ambas categorías.

Figura 12. Distribución del recuento de linfocitos según el tipo de EAR



Para los 20 participantes con aftas se discriminó según el tipo de EAR, en este caso se comenzó con el género donde se observó que las mujeres eran las que más presentaban lesiones, el 69,2% de los 20 pacientes presentaron EAR menor y el 30,8% EAR mayor, el valor exacto de p de la prueba test de Fisher fue de 1,000 lo cual indica que no hay ninguna relación entre el sexo y tipo de EAR. El estrato 4 fue el de mayor participación y además el 80% de estos tuvieron EAR menor, la prueba de χ^2 tuvo un valor de $p > 0,050$ lo que significa que no hay relación entre estas dos variables. (Tabla 8)

Se aplicó las pruebas de homogeneidad a la edad entre las categorías de tipo de EAR y su valor de p fue $> 0,050$ lo que muestra un comportamiento no normal, se utilizó la prueba de U de Man Wtihney con un valor de $p > 0,050$ lo cual señala que las medianas de la edad entre las categorías de tipo de EAR son iguales. (Tabla 8)

El estrés es el factor que origina o se encuentra en ambos tipos de lesiones de EAR con el 50% para cada tipo de lesión, el trauma origina lesiones menores; el valor de p para la prueba de χ^2 fue de 0,057 lo que denota que no hay relación entre estas variables. (Tabla 9)

Tabla 8. Distribución del sexo y estrato según el tipo de EAR

Variables	Tipo de EAR				Valor de p
	No	Menor %	No	Mayor %	
Sexo					1,000
<i>Mujeres</i>	9	69,2	4	30,8	
<i>Hombres</i>	5	71,4	2	28,6	
Estrato					0,585
<i>Estrato 1</i>	-	-	-	-	
<i>Estrato 2</i>	1	50	1	50	
<i>Estrato 3</i>	5	62,5	3	37,5	
<i>Estrato 4</i>	8	80	2	20	

Tabla 9. Distribución de factores que desencadenan la ocurrencia según tipo de EAR

Variable	Tipo de EAR				Valor de p
	No	Menor %	No	Mayor %	
Factores que desencadenan la ocurrencia					0,057
<i>Desgaste físico</i>	2	100	-	-	
<i>Estrés</i>	6	50	6	50	
<i>Trauma</i>	6	100	-	-	

Los neutrófilos en niveles normales representan el 69,2% de la lesiones menores y es el que más predomina con 13 lesiones de 20. Los eosinófilos tienen un comportamiento similar a los neutrófilos pero en este caso representan el 88,9% de los niveles normales, seguido con niveles altos, los basófilos se encuentran en niveles normales, pero para los monocitos la categoría normal es la de mayor participación con un 72,7% seguido de cerca por niveles altos el cual representa el 66,7% y por último los linfocitos donde 13 de 20 personas con Aftas tienen niveles normales. Los valores de p calculados sugieren que no hay relaciones entre estas variables. (Tabla 10)

Tabla 10. Distribución de leucocitos según el tipo de EAR

Variables	Tipo de EAR				Valor de p
	Menor		Mayor		
	No	%	No	%	
Neutrófilos					0,732
	<i>Normal</i>	9	69,2	4	30,8
	<i>Alto</i>	1	50	1	50
	<i>Bajo</i>	4	80	1	20
Eosinófilos					0,246
	<i>Normal</i>	8	88,9	1	11,1
	<i>Alto</i>	5	55,6	4	44,4
	<i>Bajo</i>	1	50	1	50
Basófilos					-
	<i>Normal</i>	14	70	6	30
Monocitos					1,000
	<i>Normal</i>	8	72,7	3	27,3
	<i>Alto</i>	6	66,7	3	33,3
Linfocitos					0,732
	<i>Normal</i>	9	69,2	4	30,8
	<i>Alto</i>	4	80	1	20
	<i>Bajo</i>	1	50	1	50

Para los leucocitos evaluados, en general los valores fueron muy similares entre los que tuvieron aftas y no las presentaron, los valores de p fueron $>0,050$ lo que sugiere que entre los leucocitos y las Aftas no presenta ninguna relación (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los leucocitos según las Aftas.

Variable	Aftas				Valor de P
	Si		No		
	No	%	No	%	
Neutrófilos					0,702
<i>Bajo</i>	5	41,7	7	58,3	
<i>Normal</i>	13	52	12	48	
<i>Alto</i>	2	66,7	1	33,3	
Eosinófilos					0,163
<i>Bajo</i>	2	22,2	7	77,8	
<i>Normal</i>	9	60	6	40	
<i>Alto</i>	9	56,2	7	43,8	
Basófilos					0,500
<i>Normal</i>	20	51,3	19	48,7	
<i>Alto</i>	-	-	1	100	
Monocitos					0,752
<i>Normal</i>	11	52,4	10	47,6	
<i>Alto</i>	9	47,4	10	52,6	
Linfocitos					0,831
<i>Bajo</i>	2	66,7	1	33,3	
<i>Normal</i>	13	48,1	14	51,9	
<i>Alto</i>	5	50	5	50	

Por último se revisó los leucocitos según la presencia de Aftas y se encontró que para todas las células sus valores normales son los de más participación en presencia de Aftas. Los valores de p para estas pruebas fueron $>0,050$ lo que sugiere que no existe relación entre estas variables y la presencia o ausencia de Aftas. (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de leucocitos según la presencia de Aftas

Variables	Presencia de Aftas				Valor de p
	Si		No		
	No	%	No	%	
Neutrófilos					0,702
	<i>Normal</i>	13	52	12	48
	<i>Alto</i>	2	66,7	1	33,3
	<i>Bajo</i>	5	41,7	7	58,3
Eosinófilos					0,163
	<i>Normal</i>	9	60	6	40
	<i>Alto</i>	9	56,2	7	43,8
	<i>Bajo</i>	2	22,2	7	77,8
Basófilos					0,311
	<i>Normal</i>	20	51,3	19	48,7
	<i>Alto</i>	-	-	1	100
Monocitos					0,752
	<i>Normal</i>	11	52,4	10	47,6
	<i>Alto</i>	9	47,4	10	52,6
Linfocitos					0,831
	<i>Normal</i>	13	48,1	14	51,9
	<i>Alto</i>	5	50	5	50
	<i>bajo</i>	2	66,7	1	33,3

V. Discusión

En el presente trabajo se encontró que los linfocitos se encontraban más en un nivel normal y muy poco en niveles altos, esto es más notable en lesiones de tipo menor donde coincide con Savage, en cambio en el estudio de Gutierrez y Correnti se contradice porque en estos pacientes sus niveles son altos y se presentan mayores niveles en el tipo de lesión mayor pero muy seguido de las lesiones de tipo menor; para Perez, Guntiñas y Savage la mayor actividad celular se reportó en las lesiones de tipo menor estando de acuerdo con este trabajo.

Los leucocitos en los 40 pacientes evaluados en donde solo 20 presentaron EAR, la actividad de estas células es muy similar y se presentaron niveles bajos comparados con el estudio de Gutierrez y Correnti donde sus niveles se manifestaron alrededor de 85 a 112 número de células por mm². En el resultado de Perez y Guntiñas se reportó una actividad inmunodeficiente dando a entender la presencia de leucocitos.

Este estudio aborda una temática que se desconoce y en el momento de realizar la discusión se observó que este tema carece de investigación por lo cual se vio limitado confrontar los resultados obtenidos en el proyecto. Sin embargo en otros estudios citados se logró realizar comparaciones de algunas variables.

Dentro del estudio planteado por autores como Scully y otros, concluyen que el Afta oral es una alteración que se padece con frecuencia y que es desconocida, se le atribuye a una causa multifuncional como son: ciertos alimentos, desequilibrios hormonales, estrés, deficiencia de vitaminas, trauma, en otros factores.

Clínicamente existen tres clases de apariciones, como son: Aftas Menores, Aftas Mayores y la Estomatitis Aftosa Herpetiforme. El origen de esta enfermedad, aparece inicialmente en el desconocimiento de un correcto proceso clínico, que en la realidad no existe un tratamiento definitivo.

Los autores o conocedores de la ciencia, han sugerido diversas terapias, que en conclusión, son pocas las que han salido evaluadas en ensayos clínicos y los resultados han sido inconsistentes.

Para esta clase de enfermedad, el tratamiento debe ser diseñado en forma individual para cada paciente, en la cual se desarrollan unas características propias del tratamiento como son: acortar el proceso, disminuir los síntomas y el tamaño de las úlceras durante el brote.

La literatura ha demostrado que la Estomatitis Aftosa Recurrente, la padece principalmente la población menor de 30 años, es decir, que a mayor edad el riesgo disminuye.

La principal causa y mecanismo para prevenir esta lesión vesiculosa, en pacientes como, niños, adolescentes, jóvenes, adultos, es identificar los factores que conducen a la

enfermedad, con un pronóstico doloroso, por ello se debe tratar de manera pronta y de informar al paciente de manera oportuna.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que la Estomatitis Aftosa Recurrente predomina en el sexo femenino con un 65%, esto coincide con el trabajo de Gutierrez y Correnti en el cual el total evaluados por este estudio fue de 19 pacientes donde el 68.42% pertenecía al género femenino. Aunque para Bagan y Sanchis el 55% de la población estudiada fueron hombres y el 45% Mujeres, lo cual contradice lo propuesto, en este estudio.

De acuerdo a los tipos de Estomatitis Aftosa Recurrente el 70% de la población estudiada presentaron EAR de tipo Menor y solamente 6 casos del tipo Mayor (30%). Los resultados obtenidos son similares a otros estudios en los cuales predominaba la presencia de EAR Menor. Como en el trabajo de Soto y Rojas, del total de 34 pacientes, el 44,11% presentaban EAR de tipo menor, 2,9% EAR de tipo menor y 5,8 EAR herpetiforme.

En cuanto al tipo de Estomatitis Aftosa Recurrente según el género, se reportó una mayor prevalencia en el género femenino donde 9 personas del total de pacientes estudiados presentaban lesiones de tipo Menor y 4 personas para el tipo Mayor. Para el género masculino, 5 personas presentaron EAR de tipo Menor y 2 personas EAR de tipo Mayor. En conclusión a estos resultados se puede inferir que estas lesiones de tipo mayor y de tipo menor se presentan con mayor frecuencia en el género femenino.

Del análisis de los resultados se concluye que existe una relación del estrés con la Estomatitis Aftosa Recurrente, ya que este es el factor que origina o se encuentra en ambos tipos de lesiones de EAR con el 50% para cada tipo de lesión, esto coincide con el estudio realiza por Soto y Rojas, donde relatan una mayor incidencia de Estomatitis Aftosa Recurrente debido al estrés. Cohen concuerda con que el estrés es unos de los factores que ayuda a la aparición de la Estomatiis Aftosa Recurrente.

Al analizar el número de lesiones que se presentaban por ciclo se observó que el 45% presentó una lesión por ciclo y esto fue seguido por las personas que presentaron de una a dos lesiones por ciclo con un 35% y más de tres lesiones por ciclo con el 20%. En el estudio realizado por Bagan y Sanchiz, el 70,96% presentaban de uno a tres lesiones por ciclo y 29.03% más de cuatro lesiones por ciclo.

VI. Conclusiones

- La investigación concluye que la diferencia entre una persona con aftas y una con cuadro clínico sano es mínima, esto se debe a diferentes situaciones, entre las cuales se pueden mencionar: número de pacientes tratados, comportamiento de estas células o diferentes patologías existentes en los participantes que no fueron tenidos en cuenta.
- Se evidencia que los factores desencadenantes como el estrés, desgaste físico y trauma no están relacionados estadísticamente con los tipos de EAR y la presencia de Aftas.
- Al comparar el recuento de neutrófilos, eosinófilos, monocitos basófilos y linfocitos se presentan medidas muy similares entre los tipos de EAR.
- El recuento de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos arrojan valores normales con la presencia de EAR y muy similares entre los tipos de EAR.
- Finalmente se puede concluir que las desviaciones de los leucocitos en general presentaron valores muy bajos con un resultado menor a $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, esto sugiere poca variabilidad en esta población o en las muestras.

VII. Recomendaciones

- Una de las principales dificultades que se tuvo en la realización del proyecto fue el poco material de investigación, ya que los artículos relacionados con el tema no abordaban lo suficiente para dar una comparación concreta.
- Se recomienda realizar investigaciones sobre este tema con la misma metodología.
- Se recomienda realizar un estudio donde se establezca de qué manera interactúan los leucocitos en lugar donde se presente el afta.
- Realizar investigaciones que determine cambios en los resultados del cuadro hemático una vez haya desaparecido las lesiones en boca.
- Aumentar el tamaño de la población objeto de estudio para obtener variabilidad en los datos.
- Determinar los posibles factores biológicos que puedan influir en la presencia de estomatitis aftosa recurrente.
- Evaluar el componente sistémico de los pacientes con Aftas con el fin de controlar variables confusas para obtener niveles depurados de leucocitos.

Apéndice A. Operacionalización de variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación de Variables	Nivel Operativo
Edad	Tiempo transcurrido a partir del momento en que nació el individuo	Años cumplidos	Cuantitativa Continua	Años cumplidos
Sexo	Se define como la condición orgánica que distingue el hombre de la mujer.	Hombre Mujer	Cualitativa Nominal	Hombre (1) Mujer (2)
Nivel socioeconómico	Clasificación de acuerdo al nivel de ingreso, propiedades y sitio de la ciudad donde reside.	1 2 3 4 5 6	Cualitativa Ordinal	1 (1) 2 (2) 3 (3) 4 (4) 5 (5) 6 (6)
Estomatitis aftosa recurrente	Hace referencia a la presencia de úlceras de aspecto blanquecino con un halo eritematoso bien delimitadas, tamaños variables únicas o múltiples.	Si No	Cualitativa Nominal	Si (1) No (2)
Tipo de EAR	Hace referencia la clasificación de la EAR según el tamaño y el número de las lesiones.	Menor Mayor Herpetiforme	Cualitativa Nominal	Menor (1) Mayor (2) Herpetiforme (3)
Frecuencia de recurrencia auto reportada	Duración y recurrencia de estomatitis aftosa recurrente.	Semanas 1 Mes 2 Meses 3 Meses 6 Meses Más de 6 meses	Cualitativa Nominal	Semanas (1) 1 Mes (2) 2 Meses (3) 3 Meses (4) 6 Meses (5) Más de 6 meses (6)

_Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación de Variables	Nivel Operativo
Numero de lesiones por ciclo	Cantidad de lesiones presentes durante un ciclo específico	1 1-2 >3	Cualitativa Ordinal	1 (1) 1-2 (2) >3 (4)
Clasificación de la EAR	Hace referencia a la severidad de la EAR	Pocos días, pocas veces al año, dolor tolerable. Mensual, duran 3-10 días, cambia dieta e higiene por dolor. Curso crónico doloroso, unas ulcera sana y sale otra.	Cualitativa Nominal	Pocos días, pocas veces al año, dolor tolerable. (1) Mensual, duran 3-10 días, cambia dieta e higiene por dolor. (2) Curso crónico doloroso, unas ulcera sana y sale otra. (3)
Tiempo de curación	Se mide la duración de un determinado fenómeno o suceso	7-10 Días 11-20 Días 21-30 Días	Cualitativa Nominal	7-10 Días (1) 11-20 Días (2) 21-30 Días (3)
Factores asociados a la aparición de las aftas	Diferentes factores que contribuyen a la aparición de aftas recurrentes	Desgastes Físico Estrés Trauma Menstruación	Cualitativa Multinomial	Desgastes Físico (1) Estrés (2) Trauma (3) Menstruación (4)
Hábito de fumar	Persona que consume tabaco.	Si No	Cuantitativa Nominal	Si (1) No (2)
Consumo de Medicamentos	Proceso equivalente al suministro de un medicamento para el bienestar de la salud.	Si No	Cuantitativa Nominal	Si (1) No (2)
Enfermedad Sistémica Crónica	Enfermedades de larga duración, cuyo fin o duración no puede preverse claramente.	Si No	Cuantitativa Nominal	Si (1) No (2)
Afectación de la calidad de vida	Afecta la actividad en su vida cotidiana.	Realiza sus actividades con dificultad. Realiza sus	Cualitativa Nominal	Realiza sus actividades con dificultad. (1) Realiza sus

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación de Variables	Nivel Operativo
Afectación de la calidad de vida	Afecta la actividad en su vida cotidiana	Actividades sin tata molestia. Realiza sus actividades normalmente.	Cualitativa Nominal	Actividades sin tata molestia. (2) Realiza sus actividades normalmente. (3)
Recuento de leucocitos	Es una medida de número de leucocitos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento de neutrófilos	Es una medida de número de neutrófilos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento de eosinófilos	Es una medida de número de eosinófilos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento de basófilos	Es una medida de número de basófilos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento de Linfocitos	Es una medida de número de linfocitos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento de Monocitos	Es una medida de número de monocitos en la sangre.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero de leucocitos
Recuento diferencia de leucocitos	Diferencia de polimorfonucleares y mononucleares.	Numero de leucocitos	Cuantitativa Discreta	Razón Numero Diferencial de polimorfonucleares y mononucleares

Apéndice B. Instrumento



UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS DE AQUINO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RECuento DE LEUCOCITOS EN ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Identificar alteraciones de leucocitos en cuadro hemático, en pacientes con estomatitis aftosa recurrente que acuden a las clínicas odontológicas de la Universidad Santo Tomás.

Registro No. _____
Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____
Semestre _____

Nombres y apellidos: _____		
Dirección: _____		
VARIABLES: SOCIODEMOGRÁFICAS		
1.(ed) Edad cumplida en años: ☐ ☐		☐
2. (sex) Género	☐ (1)	☐
Femenino	☐ (2)	
Masculino		
3.Estrato socioeconómico	☐ (1)	
1	☐ (2)	
2	☐ (3)	
3	☐ (4)	
4	☐ (5)	
5	☐ (6)	
6		
VARIABLES: ESTUDIO CLÍNICO		
1. (ear) ¿El paciente presenta estomatitis aftosa recurrente?		☐
Si	☐ (1)	
No	☐ (2)	
2. Tipo de EAR.	☐ (1)	☐
Menor	☐ (2)	
Mayor	☐ (3)	
Herpetiforme		
3.Frecuencia de recurrencia autoreportada	☐ (1)	
Semanas	☐ (2)	
1 mes	☐ (3)	
2 Meses	☐ (4)	
3 Meses	☐ (5)	
6 Meses	☐ (6)	
Más de 6 meses		

4. Numero de lesiones por ciclo 1 1-2 >3	☐ (1) ☐ (2) ☐ (3)	
1. Clasificación de EAR Pocos días, pocas veces al año, dolor tolerable. Mensual, duran 3-10 días, cambia dieta e higiene por dolor. Curso crónico doloroso, unas ulcera sana y sale otra.	☐ (1) ☐ (2) ☐ (3)	
6. Tiempo de curación 7-10 Días 11-20 Días 21-30 Días	☐ (1) ☐ (2) ☐ (3)	
7. Factores que desencadena la recurrencia Desgaste físico Estrés Trauma Menstruación	☐ (1) ☐ (2) ☐ (3) ☐ (4)	
8. Afectación de la calidad de vida Realiza sus actividad con dificultad Realiza sus actividades sin tanta molestia Realiza sus actividades normalmente	☐ (1) ☐ (2) ☐ (3)	
9. Hábito de fumar Si No	☐ (1) ☐ (2)	
10. Consumo de medicamentos en forma crónica Si No	☐ (1) ☐ (2)	
11. Enfermedad Sistémica Crónica Si No	☐ (1) ☐ (2)	
12. (leu) ¿Cuál es el número de leucocitos en sangre?		
_____		☐
13. (neu) ¿Cuál es el número de neutrófilos en sangre?		
_____		☐
14. (eos) ¿Cuál es el número de eosinófilos en sangre?		
_____		☐
15. (bas) ¿Cuál es el número de basófilos en sangre?		
_____		☐
16. (lin) ¿Cuál es el número de linfocitos en sangre?		
_____		☐
17. (mon) ¿Cuál es el número de monocitos en sangre?		
_____		☐
18. (rdif) ¿Cuál es el recuento diferencial de leucocitos en sangre?		
_____		☐

Apéndice C. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD SANTO TOMAS
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

RECUESTO DE LEUCOCITOS EN ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

La presente investigación tiene como objetivo realizar el recuento de leucocitos y su diferencial en el cuadro hemático de los pacientes con estomatitis aftosa recurrente, es importante que este informado de todo el procedimiento, y posteriormente usted escogerá participar o no en este proyecto.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo realizar el recuento de leucocitos y su diferencial en el cuadro hemático de los pacientes con estomatitis aftosa recurrente.

¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR?

Pacientes que presenten las estomatitis aftosa recurrente en los primeros días de aparecida esta patología, pacientes mujeres y hombres de todas las edades que pertenezcan a cualquier estrato socioeconómico.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Este estudio iniciara con la búsqueda de un grupo de pacientes con estomatitis aftosa recurrente y otro grupo de pacientes sanos. A cada uno de ellos se le realizará un cuadro hemático en un laboratorio clínico indicado. Luego, se recolectará una información tal como: sexo, edad, procedencia, estrato socio-económico, hábito de fumar, morder objetos, hábitos de higiene oral y frecuencia de aftas, para tener una base de datos necesaria para la investigación. Después de recolectar las anteriores variables de cada paciente, se codificará y analizará la información obtenida, luego se ingresará los resultados en una base de datos por medio del programa Microsoft Excel.

CONFIDENCIALIDAD

En cuanto a la confidencialidad respecto a sus conocimientos prácticos protegeremos su privacidad. Solo las investigadoras tendrán acceso a este formato y por ninguna circunstancias su nombre será revelado en los resultados del estudio.

RIESGOS Y BENEFICIOS

No habrá riesgo alguno si usted decide participar en el estudio, sin embargo si usted desea colaborar en este estudio los resultados nos ayudara analizar y evaluar.

COSTO Y COMPENSACIÓN

Por su participación en el estudio no tendrá que pagar y por consiguiente no recibirá ningún pago por colaborar con este proyecto.

DERECHO A REHUSAR O ABANDONAR EL ESTUDIO

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, aunque después de aceptar hacer parte de este, tendrá derecho a retirarse del estudio o negarse a contestar alguna pregunta.

PREGUNTAS Y DUDAS

Si usted quiere realizar alguna pregunta, si no entiende la misma o parte del procedimiento que está diligenciando siéntase en completa libertad de hacerlo.

DECLARACION DE LA PARTICIPACION

Al firmar este formato usted estará aceptando que entiende todos los procedimientos que se harán en esta investigación y también estará aceptando su participación en este estudio.

Nombre del participante_____

Firma_____

C.C

Fecha_____

DECLARACION DEL INVESTIGADOR

Certificamos que he entregado información completa a los estudiantes que van a participar en el estudio y que los estudiantes entienden la naturaleza y los objetivos asociados a su estudio.

Nombre
Investigador_____Firma_____

C.C



Nombre
Investigador_____Firma_____

C.C

Nombre
Investigador_____Firma_____

C.C

Nombre
Investigador_____Firma_____

C.C

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goncalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: Part I. superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician*. 2007;75:501-507)(Greenberg MS, Pinto A. Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5:194-198.
2. Katz J, Chaushu G, Peretz B. recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labials two distinct entities. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2001;29:260-263
3. Ship JA, Chavez EM Doer PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quint Int* 2000;31:95-112.
4. Bartolo L, Valverde J, Garcia A. Recurrent aphthous stomatitis in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Folia Dermatol Peru*. 2012;23(1):15-19
5. Eguia A, Saldon R, Aguirre JM. La estomatitis aftosa recurrente: aspectos diagnosticos y terapéuticos. *Gac Med Bilbao* 2003;100:119-124
6. III Estudio Nacional de la Salud bucal. Prevalencia de patologías en tejidos blandos. Colombia. Estudio Nacional de Salud Bucal. Tomo VII. Anexo II. 1999;16-18
7. Acosta Altamirano G, Frias de Leon MG, Reyes Montes MR, Solis P, Acosta Reyes MR. Inmunomoduladores y enfermedades bucodentales. *Rev Hosp Jua Mex* 2011;78(2):107-111
8. Currenti M, Gutierrez R, Perrone M. Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis aftosa recurrente. *Acta Odontologica Venezolana* 2008;46(4):1-11
9. Gutierrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo Z. Determinación de subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Acta odontológica venezolana* 2008;46(2). Material web, disponible URL: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/2/subpoblaciones_linfocitarias_lesiones_pacientes.asp (consultado julio de 2014)
10. Correnti M, Gutierrez Esclante R Perrone M, Avila M. Expresion de moléculas de adhesión y subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. Tesis de grado para optar el título de maestría. Universidad central de Venezuela. Material web disponible URL: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0001-63652009000100011&script=sci_arttext (consultado julio de 2014)
11. Rabago Rodriguez MR, Garcia Huerta MA, Gutierrez Blanco AA, Gutierrez Martinez E. Diagnostico y tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. Evidencias y recomendaciones. Catalogo maestro de guias de practica clínica. Material web disponible URL:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/508_GPC_Estomatitisaftosa/GER_EstomatitisAftosa.pdf (consultado julio de 2014)

12. Garcia Peralta T, Fresia Santader C, Rodriguez Enriquez N. Atencion estomatológica integral a pacientes hematológicos. Ciencias clínicas y patológicas. Universidad de ciencias medicas de la Habana. Material web disponible URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2009000400014&script=sci_arttext (consultado julio de 2014)

13. Toche PP., Salinas JL., Guzmán MA., Afani AS. y Jadue NA. Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial. Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 215-219

14. Aranzazu GC, Calderon K, Botello Tafur I, Lara Jaimes M. Prevalencia de la estomatitis aftosa recurrente y herpes simple en los estudiantes de la Universidad Santo Tomás. Trabajo realizado para optar al título de odontólogos Universidad Santo Tomás. Junio de 2010

15. Volkov I, Rudoy I, abu-Rabia U, Masalha R. Recurrent aphthous stomatitis respond to vitamin B12 treatment. Can Fam Physician 2005;51:844-845

16. Mahesh Chavan¹, Hansa Jain², Nikhil Diwan¹, Shivaji Khedkar³, Anagha. Recurrent Aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med. 2012;41:577-583

17. Goncalves WC, Chi AC, Neville BW: Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. Am Fam Physician. (2007); 75: 501-7.

18. Greenberg MS; Pinto A: Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. Curr Infect Dis Rep. (2003); 5: 194-198.

19. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. México: Consejo de salubridad general. Secretaria de salud, 2011. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/508_GPC_Estomatitisaftosa/GER_EstomatitisAftosa.pdf

20. Castillo A, Pérez A, Guntiñas MV. Uso del Inmunoferrón en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol43_3_06/est05306.htm

21. Sánchez Z de J, Martínez I, Hidalgo I. El estrés como factor de riesgo de la estomatitis aftosa recurrente. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242011000100006

22. Brambila E, Castillo R, Lozano P. Comparación entre tres métodos manuales empleados en la cuenta diferencial de leucocitos respecto a un equipo automatizado. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/576/57611572002.pdf>
23. Oral health information systems. WHO. [internet] Oral Health. Oral health surveillance. 2013.[citado el 16 de abril 2013] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/>
24. Salinas YJ, Millán RE, León JC. Estomatitis aftosa recidivante. Estomatitis aftosa recidivante. Conducta odontológica. Acta Odontológica Venezolana - VOLUMEN 46 Nº 2 / 2008. ISSN: 0001-6365. p 16.
25. Miret MA, Mérida MT, Corado J, Vivas S, Toro R, D'Alessandro C, et Al, Presencia de citosinas en estomatitis aftosa recurrente. Med Cutan IberLat Am 2004; 32(4): 151-156.
26. Riera Matute G, Riera Alonso E. La aftosis oral recurrente en Reumatología. Reumatol clin. 2011; 07:323-8
27. Clasificación internacional de enfermedades CIE-10 [internet]. Bogotá. Pan American Health Organization. Citado 15 mayo 2013. Paoh.org Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=263:clasificacion-internacional-de-enfermedades-cie-10&catid=698&Itemid=361
28. Lobos N. Patología de la mucosa oral. Departamento de Patología y del Instituto de Referencia de Patología Oral de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile. p 145. Disponible en: http://www.medicinaoral.cl/html/pdf/patologia_mucosa.pdf
29. Tincopa OW. Estomatitis aftosa recurrente. Diagnóstico diferencial y tratamiento. Dermatología Peruana, Edición Especial. 2000 Sept. p 3.
30. Morales M, Ventura J. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión. Medicina General, 200; 25:549 – 55.)
31. Morales Salas M, Ventura Díaz J. Estomatitis aftosa recidivante. Medicina General 2000; 25: 549-551
32. Preeti L, Magesh K T, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral MaxillofacPathol 2011;15:252-6
33. Windle WF. Histología. 5th ed. Cgraw Hill Latinoamericana, S.A.
34. Frohiser M, Fuerst R. Microbiología. 13 th ed. Interamericana.
35. Villee CA. Biología. 8th ed. Mcgraw Hill.

36. Berg S. Biología. 8 th ed.
37. Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010. Decreto 3039 de 2007. 10 agosto de 2007. Ministerio de la Protección Social. http://salud.univalle.edu.co/pdf/plan_desarrollo/decreto_3039_de_2007_plan_nacional_de_salud_publica_2007.pdf
38. Díaz P, Ocampo A, Fernández J. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. Medicina Oral 2002; 7: 206-21
39. Said Nisi J, Bendersky M. Neutrófilos sanguíneos, inflamación y riesgo cardiovascular ¿Hacia nuevos paradigmas? Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(2): 80-83. Disponible en: <http://www.achc.org.co/documentos/afiliados/Resoluciones/RES-4505-12%20Actividades%20deteccion%20temprana.pdf>
40. Stanier RY, Ingraham JL, Wheelis ML, Painter PR. Microbiology. 2th ed. Reverté S.A; 1991.
41. Ham W, Cormarck DH. Histología de Ham. 9th ed.
42. Pérez Borrego Amparo, Guntiñas Zamora María Victoria, González Labrada Carelia. Estomatitis aftosa recurrente: Determinación de marcadores de inmunidad celular. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2002 Ago [citado 2014 Ago 20] ; 39(2): 75-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200001&lng=es.
43. Gutierrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo Z. Determinación de Subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con Estomatitis Aftosa Recurrente. Acta odontol. venez [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2014 Ago 20] ; 46(2): 144-150. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000200007&lng=es.