

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**



ESTUDIO COMPARATIVO DE LA
EFICACIA DE VARIOS TRATAMIENTOS
TÓPICOS DE LA ESTOMATITIS AFTOSA
RECURRENTE.

TARIK RAISSOUNI



Universidad de Granada



Facultad de Odontología

Alberto Rodríguez Archilla, Profesor Titular de Medicina Bucal de la Universidad de Granada, Director de la Tesis Doctoral titulada: *“Estudio comparativo de la eficacia de varios tratamientos tópicos de la estomatitis aftosa recurrente”* de la que es autor D. **Tarik Raissouni**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación en Estomatología”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada a tres de julio de dos mil siete.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping strokes.

Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento

Al profesor Dr. D. **Alberto Rodriguez Archilla**, con quién bajo su dirección ha sido un privilegio el poder trabajar. Muchas gracias por su apoyo, su amable atención e interés.

A mi padre, D. **Abdessalam Raissouni** y mi madre, Dña. **Chams Doha** por darme ánimo y confianza.

A mi mujer, la Dra. **Nada Al Waragli**, por su ayuda incondicional, su continuo apoyo y su cariño.

A mis queridas hijas **Romaissae** y **Salman**.

A mi hermana **Fatima Zahra** y mi hermano **Reda** que siempre estaban dispuestos a ayudarme.

A la **Universidad de Granada** que me brindó la oportunidad de cursar el Programa de Doctorado y realizar esta tesis doctoral.

Finalmente, a todos los **pacientes**, sin cuya ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCION | 4 |
| 1. Estomatitis aftosa recurrente (EAR) | 4 |
| 1.1. Concepto | 6 |
| 1.2. Historia | 6 |
| 1.3. Epidemiología | 7 |
| 1.4. Etiopatogenia | 7 |
| 1.5. Factores desencadenantes o precipitantes | 13 |
| 1.6. Formas clínicas de EAR | 16 |
| 1.7. Diagnóstico | 18 |
| 1.8. Tratamiento | 19 |
| 2. Extracto de propóleo (Própolis) | 26 |
| 3. Ácido Tricloroacético | 33 |
| 4. Extracto de ruibarbo | 37 |
| 5. Juglans regia | 40 |
| JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 44 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 47 |
| 1. Descripción de la muestra | 47 |
| 2. Protocolo de recogida de datos | 47 |
| 3. Agentes terapéuticos utilizados | 50 |
| 4. Método estadístico | 52 |
| RESULTADOS | 54 |
| DISCUSIÓN | 70 |
| CONCLUSIONES | 91 |
| BIBLIOGRAFÍA ORDENADA | 94 |

INTRODUCCIÓN

1. ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE (EAR)

La mucosa bucal representa un lugar de fácil acceso para agentes infecciosos. De hecho en la mayor parte de las enfermedades de la mucosa bucal existe una sobre infección por microorganismos. Por otra parte, muchas de estas infecciones son el reflejo de patologías sistémicas, en las cuales existe un trastorno inmunológico de base que favorece la proliferación de microorganismos^{1,2}.

Las lesiones aftosas de la mucosa oral constituyen un apartado importante en la práctica clínica, ya que expresan la existencia de enfermedades sistémicas o de enfermedades idiopáticas intrínsecas y específicas de la cavidad oral.

La estomatitis aftosa recurrente o recidivante (EAR), también llamada aftosis oral o simplemente “aftas” es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la aparición de brotes de lesiones aftosas en la boca³. Posiblemente es, después de la gingivitis, la enfermedad más frecuente de la mucosa oral. Afecta alrededor de un 20% de la población, aunque en algunos estudios elevan su prevalencia a cifras de hasta un 60%⁴.

Su etiopatogenia no es completamente conocida, aunque siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de una enfermedad sistémica de base que condiciona la aparición de las aftas. Entre los factores desencadenantes se incluyen: factores genéticos, alimentarios, infecciosos, alérgicos, medicamentosos, traumáticos e inmunológicos.

¹ Arndt KA. Aphthous stomatitis (cancer sores). En: Arndt KA, ed. Manual of Dermatologic Therapeutics. 5ª ed. Boston: Lippincott; 1993. p. 20-30.

² Sanchez Artiagas MS, Rosanes Gonzalez R, Garcia Alvarez J. Úlceras orales. JANO EMC 1999; 56: 61-7.

³ Carranza FA. Periodontología Clínica. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1978.

⁴ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. J Oral Pathol Med 1989; 18: 21-7.

Clínicamente, la enfermedad se presenta como lesiones únicas o múltiples casi siempre pequeñas (menores de 0.5 cm), poco profundas, erosivas, dolorosas, de aparición súbita, inicialmente necróticas y de carácter recidivante. Las lesiones pueden persistir por días o, incluso semanas en el caso de formas mayores; suelen curar sin cicatriz y la recurrencia ocurre después de períodos de remisión de duración variable^{5,6,7,8}.

Las aftas bucales como entidades específicas y de características difíciles de filiar clínicamente, requieren de un conocimiento integral de la anatomía, fisiología e inmunología de la cavidad bucal y sistémica que permita al odontólogo o al médico-estomatólogo interpretar su existencia, con el fin de aplicar una terapéutica adecuada.

Es importante destacar la diferencia entre dos términos, afta y lesión aftoide:

- Una afta: se define como pérdida de sustancia de la mucosa, aguda, dolorosa, inicialmente necrótica y recidivante.
- Una lesión aftoide: se refiere a las lesiones que simulan clínicamente las aftas, pero cuya etiología, a diferencia de estas, es conocida, y por lo tanto, no son verdaderamente aftas (por ejemplo las mordeduras de la mucosa) bucales y especialmente de la estomatitis aftosa recurrente en cuanto a su concepto, patogenia, diagnóstico y manejo terapéutico.

⁵ Arndt KA. Aphthous stomatitis (cancer sores). En: Arndt KA, ed. Manual of Dermatologic Therapeutics. 5ª ed. Boston: Lippincott; 1993. p. 20-30.

⁶ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. Medicina Oral 1998; 3: 18-35.

⁷ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21.

⁸ Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 141-7.

1.1. Concepto

Grinspan⁹ define el afta como una lesión por pérdida de sustancia, aguda, dolorosa, inicialmente necrótica, recidivante y de localización exclusiva en las mucosas.

Clínicamente se denomina como afta bucal a toda lesión de aspecto ulceroso, del tamaño de cabeza de un alfiler, dolorosa y con un halo enrojecido perilesional^{10,11}.

Al ser una entidad por la cual muchas personas consultan al odontólogo, al médico-estomatólogo, al gastroenterólogo, al médico general o a otros especialistas afines, requiere un amplio conocimiento para su manejo clínico-terapéutico, que permita reconocer la entidad y al mismo tiempo indicar una adecuada terapéutica, que mejore la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

1.2. Historia

La palabra afta proviene del término griego “aphthai” (quemadura) que fue utilizado inicialmente para describir algunos desordenes de la mucosa oral. Hipócrates (460-370 AC) fue el primero en utilizar el término *afta*¹². Desde entonces, se han desarrollado múltiples investigaciones con el objetivo de explicar su origen¹³.

⁹ Grinspan D. Enfermedades de la boca. Vol II. Reimpresión. Buenos Aires: Mundi; 1977. p. 1518-58.

¹⁰ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med 1991; 20: 395-7.

¹¹ Sanchez Artiagas MS, Rosanes Gonzalez R, Garcia Alvarez J. Úlceras orales. JANO EMC 1999; 56: 61-7.

¹² Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 141-7.

¹³ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000; 31: 95-112.

1.3. Epidemiología

Diferentes estudios^{14,15} cifran su prevalencia en la población general entre el 2% y el 60%. Con respecto a la edad, el pico de mayor incidencia se sitúa entre los 10 y 20 años y su frecuencia no guarda relación con la ubicación geográfica ni con la raza. Parece existir un discreto predominio por el sexo femenino, aunque para muchos autores no existen diferencias significativas entre uno u otro sexo¹⁶.

1.4. Etiopatogenia

En la actualidad, no son conocidas las causas que desencadenan y provocan la aparición de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) a pesar de lo ampliamente estudiado que ha sido este tema por numerosos autores que han formulado multitud de teorías.

La EAR es considerada como un proceso multifactorial en el que, a una alteración inmunológica de base, se unen diversos factores desencadenantes¹⁷. Este trastorno de la inmunorregulación de la mucosa bucal, favorecen la aparición de las aftas bucales. Dependiendo de su intensidad y persistencia, éstas se convierten en lesiones recurrentes. Además de la base inmunológica, se ha relacionado el origen de la EAR con factores genéticos^{18,19} o factores infecciosos^{20,21}.

¹⁴ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

¹⁵ Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristic and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.

¹⁶ Röss TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-53.

¹⁷ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.

¹⁸ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.

¹⁹ Ship L, Ship IL. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.

²⁰ Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristic and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.

Como se acaba de comentar, la búsqueda de los posibles agentes etiopatogénicos se centra en tres posibles orígenes: genéticos, infecciosos e inmunológicos.

1.4.1. Etiología genética

Aunque no ha podido demostrarse un patrón de herencia definido, algunos estudios^{22,23,24} han constatado la existencia de un historial familiar en la aparición de las aftas.

En los pacientes con EAR se observa una mayor frecuencia de los haplotipos HLA tipo A2, A11, B12 y DR2²⁵.

1.4.2. Etiología infecciosa

La aparición de aftas ha sido atribuida a infecciones bacterianas (sobre todo del género estreptococo y estafilococo), virales (virus del herpes simple) y micóticas (candidiasis)^{26,27}.

Los virus son los agentes infecciosos más relacionados con la EAR, ya que, con frecuencia, originan y desencadenan respuestas inmunológicas exageradas, que conllevan un desequilibrio entre los mecanismos de defensa y la respuesta inflamatoria en la cavidad bucal, provocando la aparición de

²¹ Scully C. Are viruses associated with aphthae and oral vesiculoerosive disorders? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 173-177.

²² David R, McBride S. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.

²³ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. *Harefuah* 1998; 134: 312-4.

²⁴ Odell EW, Lim P, Bhargava R, Twitchen M. Comprehensive review of treatment for recurrent aphthous stomatitis. Disponible en: URL: <http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt1.htm> and [daphtrt2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt2.htm)

²⁵ Ship L, Ship IL. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.

²⁶ Ben-Aryeh H, Malberger E, Guttman D. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphthous stomatitis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 746-52.

²⁷ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. *Harefuah* 1998; 134: 312-4.

úlceras^{28,29}. Los virus más estudiados son el virus del herpes simple (VHS), el virus varicela-zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), los virus Coxsackie y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estos virus son capaces de dañar la mucosa oral al ser reactivados por el estado de inmunodisregulación presente en los pacientes como se ha descrito en sujetos infectados por el virus varicela-zoster y los citomegalovirus³⁰.

Las infecciones bacterianas constituyen el segundo grupo más frecuentemente implicado en la etiopatogenia de las aftas bucales. Dentro de ellas destaca las infecciones por *Streptococcus mutans*, aunque también ha sido relacionada con bacterias gram negativas anaeróbicas y otras bacterias menos frecuentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* o *Neisseria gonorrhoeae*^{31,32}. La presencia de estas bacterias generalmente sugiere cierto grado de inmunosupresión que altera los mecanismos de defensa, facilitando la proliferación bacteriana, modificando la microbiota normal de la cavidad bucal³³.

También algunos estudios^{34,35} han intentado establecer una asociación entre las EAR y las infecciones micóticas, especialmente en pacientes

²⁸ Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against citomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1999; 28: 12-5.

²⁹ Scully C. Are viruses associated with aphthae and oral vesiculoerosive disorders? Br J Oral Maxillofac Surg 1993; 31: 173-177.

³⁰ Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against citomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1999; 28: 12-5.

³¹ Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis. Minerva Stomatol 1995; 44: 467-75.

³² Riggio MP, Lennon A, Ghodratnama F, Wray D. Lack of association between streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis: J Oral Pathol Med 2000; 29: 26-32.

³³ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. Harefuah 1998; 134: 312-4.

³⁴ Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis. Minerva Stomatol 1995; 44: 467-75.

³⁵ Sanchez Artiagas MS, Rosanes Gonzalez R, Garcia Alvarez J. Úlceras orales. JANO EMC 1999; 56: 61-7.

inmunodeprimidos. Así describen cuadros de aftas orales en pacientes con candidiasis, histoplasmosis, aspergilosis o mucormicosis.

1.4.3. Etiología inmunológica

La base etiológica de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) sustentada en una alteración del sistema inmunológico es la idea actualmente más aceptada y propugnada por la mayoría de los investigadores^{36,37}.

Estas alteraciones se caracterizan por una respuesta inflamatoria exagerada y mantenida que favorece la formación de las aftas bucales. Diversas investigaciones confirman la existencia de alteraciones locales o generalizadas en algunos de los elementos celulares o moleculares que participan en la respuesta inmune tales como la subpoblación de linfocitos T CD4+^{38,39}, las inmunoglobulinas^{40,41}, los inmunocomplejos circulantes⁴², ciertas citoquinas o las moléculas de adhesión^{43,44,45,46}.

³⁶ Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatol* 1995; 44: 467-75.

³⁷ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. *Harefuah* 1998; 134: 312-4.

³⁸ Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B. Decreased CD4/CD8 ratio in major type of recurrent aphthous ulcerations comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 75-9.

³⁹ Landersberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205-208.

⁴⁰ Malmstrom M, Salo OP, Fyhrqist F. Immunogenetics markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 23-30.

⁴¹ Scully C, Yap L, Boyle P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 31-4.

⁴² Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Gomez-Moreno G, Ceballos A. Anti-DNA antibodies and circulating immune complexes (C1q-IgG) in recurrent aphthous stomatitis. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1994; 37: 31-5.

⁴³ Healy CM, Enobakhare B, Haskard DO. Raised levels of circulating VCAM-1 and circulating E-selectins in patients with recurrent oral ulcerations. *J Oral Path Med*. 1997; 26: 23-8.

⁴⁴ Healy CM, Tornhill MH. Induction of adhesion molecules expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulcerations. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 5-11.

⁴⁵ Buno IJ, Huff JC, Weslon WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4 and 5 but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 827-31.

Un estudio⁴⁷ demostró que 72.5% de los pacientes con EAR presentaban alteraciones en el porcentaje de células formadoras de rosetas activas o espontáneas, prueba que mide la inmunidad celular.

Una vez estimulado el sistema inmunológico por los factores precipitantes, las células del sistema inmune que participan en la respuesta inflamatoria se activan y comienzan a liberar citoquinas, sustancias químicas que actúan como mediadores de la inflamación (componentes del sistema del complemento, radicales libres, etc.) e inmunoglobulinas⁴⁸.

Se ha observado que los pacientes con EAR tienen aumentada las concentraciones de IgA, IgG, IgD e IgE⁴⁹. No obstante, un estudio realizado en España por Vicente y cols.⁵⁰ en el que se determinaron los niveles de subclase de IgG2 y los de IgA en 34 pacientes con EAR en comparación con los de un grupo de sujetos normales, pusieron de manifiesto que los pacientes con EAR presentaron niveles significativamente más bajos de las subclases IgG2 con respecto al grupo control. Ello podría indicar que los niveles bajos de la subclase IgG2 desempeñan un papel importante en la génesis de la EAR, mientras que los niveles de IgA presentaron cambios en su concentración sérica, según el grado de actividad de la enfermedad. Por tal motivo, se ha postulado también que podría existir un déficit en la producción de anticuerpos frente a antígenos bacterianos de la mucosa.

⁴⁶ Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E. Serum cytokines, Interleukine-2 receptor and soluble ICAM-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-3.

⁴⁷ Pérez B, Guntiñas MV, González C. Evaluación de la respuesta inmune celular en niños con estomatitis aftosa recurrente. *Jornada Provincial de Periodontología*. 6 mayo 1999. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁴⁸ Donatsky O. A leukocyte migration study on the cell mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 227-34.

⁴⁹ Scully C, Yap L, Boyle P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 31-4.

⁵⁰ Vicente M, Soria A, Mosquera A, Perez J, Lamus A, Castellano T. Inmuglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 538-40.

Por otra parte, existe la posibilidad de reactividad cruzada entre los antígenos bacterianos y los antígenos de la mucosa oral, de modo que los anticuerpos producidos podrían resultar citotóxicos para la propia mucosa bucal⁵¹. Por último, se señala que existe una alteración local en las subpoblaciones de linfocitos T con un aumento de las células inductoras facilitadoras frente a las supresoras^{52,53,54}.

Dentro de las sustancias químicas que actúan como mediadoras de la inflamación se encuentran las citoquinas, proteínas con funciones inmunomoduladoras entre las que destacan la interleukina-2 (IL-2), la IL-4, la IL-10 o el interferón-alfa y proteínas con acción proinflamatorias en las que se incluyen las IL-1, la IL-6, la IL-8, el interferón-gamma o el factor de necrosis tumoral-alfa y beta⁵⁵. La EAR, al ser una enfermedad ulcerativa de la cavidad oral, los niveles de citoquinas proinflamatorias especialmente la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral, se encuentran elevados, por lo cual se les considera como marcadores del proceso inflamatorio. Por otro lado, se señala que los niveles de IL-10 se encuentran disminuidos, lo cual explica que en la EAR existe un desequilibrio de la producción de citoquinas inmunomoduladoras y proinflamatorias, con predominio de las éstas últimas⁵⁶.

⁵¹ Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E. Serum cytokines, Interleukine-2 receptor and soluble ICAM-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-3.

⁵² Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B. Decreased CD4/CD8 ratio in major type of recurrent aphthous ulcerations comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 75-9.

⁵³ Landersberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205-208.

⁵⁴ Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocytes subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175-81.

⁵⁵ Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollieix WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Gen Immunol* 2002; 3: 302-5.

⁵⁶ Buno IJ, Huff JC, Weslon WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4 and 5 but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 827-31.

1.5. Factores desencadenantes o precipitantes

Entre los factores precipitantes relacionados con la EAR cabe destacar: los factores psicológicos como el estrés⁵⁷; la deficiencia de oligoelementos y/o vitaminas⁵⁸; la hipersensibilidad a alimentos⁵⁹; las enfermedades gastrointestinales⁶⁰; los cambios hormonales que acontecen en el ciclo menstrual⁶¹; los traumatismos locales⁶² o la ingesta de fármacos⁶³.

1.5.1. Factores psicológicos: estrés

El estrés es uno de los factores más relacionados con la aparición de EAR, atribuyéndosele la capacidad de iniciar este proceso^{64,65}.

1.5.2. Estados carenciales

Algunos estudios⁶⁶ ponen de manifiesto que muchos pacientes con aftas presentan deficiencias de ciertos oligoelementos y vitaminas. Especialmente importante es el déficit de ácido fólico, vitamina C o vitamina B12, observándose en los pacientes con EAR niveles de esta última vitamina

⁵⁷ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

⁵⁸ Ogura M, Jumamoto T, Morita M, Watanabe T. A case control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.

⁵⁹ Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Recurrent aphthous ulcerations and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.

⁶⁰ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁶¹ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁶² Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

⁶³ Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352: 1598-9.

⁶⁴ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

⁶⁵ Rodríguez-Archilla A, Urquía M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontostomatol* 1994; 10: 421-6.

⁶⁶ Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatol* 1995; 44: 467-75.

significativamente más bajos con respecto al grupo control⁶⁷. También se ha relacionado la aparición de aftas con las dietas hipoproteicas y las carencias de algunos minerales como el hierro, el zinc o el calcio⁶⁸.

1.5.3. Alergia alimentaria

Algunos estudios^{69,70,71,72} han descrito la aparición de aftas tras la ingesta de alimentos tales como: fresas, cítricos, tomates, uvas, melón, chocolate, pistachos, nueces o queso.

1.5.4. Enfermedades intestinales

Las aftas pueden aparecer también asociadas a enfermedades gastrointestinales como la enfermedad de Cröhn, la enfermedad celíaca o la colitis ulcerosa idiopática^{73,74,75}. También ha sido relacionada su aparición con otras enfermedades como el síndrome de Reiter, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o algunas neoplasias como los linfomas^{76,77,78}.

⁶⁷ Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.

⁶⁸ Ogura M, Jumamoto T, Morita M, Watanabe T. A case control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.

⁶⁹ Enta T. Dermacase. Recurrent aphthous stomatitis. *Can Fam Physician* 1994; 40: 444-8.

⁷⁰ Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Recurrent aphthous ulcerations and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.

⁷¹ Wright A, Ryan FP, Willingham SE. Food allergy or intolerance on severe recurrent aphthous ulcerations of the mouse. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.

⁷² Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

⁷³ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁷⁴ Odell EW, Lim P, Bhargava R, Twitchen M. Comprehensive review of treatment for recurrent aphthous stomatitis. Disponible en: URL: <http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtr1.htm> and [daphtr2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtr2.htm)

⁷⁵ Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T. Chohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 274-6.

⁷⁶ Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 472-6.

⁷⁷ Porter SR, Scully C, Perderson A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.

1.5.5. Cambios hormonales

Las mujeres, en la fase lútea del ciclo menstrual, sufren una caída en los niveles de progesterona, hecho que parece aumentar la susceptibilidad a la EAR. Así en el embarazo se observa una regresión temporal de las aftas^{79,80,81}.

1.5.6. Traumatismo local previo

Parece ser que el un traumatismo mínimo sobre la mucosa oral puede inducir, en personas susceptibles, la aparición de un episodio de EAR^{82,83}.

1.5.7. Ingesta de fármacos

También se ha señalado la aparición de aftas como hecho secundario a la administración de ciertos fármacos^{84,85}.

1.5.8. Hábito de fumar

Paradójicamente, el hábito de fumar parece ejercer un efecto protector sobre la aparición de las aftas, presentándose una menor incidencia de esta patología entre los fumadores^{86,87}. Así, el cese del tabaquismo produce una

⁷⁸ Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-53.

⁷⁹ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁸⁰ Arndt KA. Aphthous stomatitis (cancer sores). En: Arndt KA, ed. *Manual of Dermatologic Therapeutics*. 5ª ed. Boston: Lippincott; 1993. p. 20-30.

⁸¹ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

⁸² Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁸³ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

⁸⁴ Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352: 1598-9.

⁸⁵ De Jong-Van den Berg LT, Rutgers J, Cornelm MC. Thalidomide once more in the spotlight. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2509-12.

⁸⁶ Gallagher GT. Biología y patología de la mucosa oral. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick. Dermatología en medicina general*. 5ª ed. esp. Vol II. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 1369-1420.

⁸⁷ Tuzon B, Wolf R, Tuzon Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-60.

disminución de la queratinización de la mucosa oral, aumentando la susceptibilidad a la aparición de aftas.

1.6. Formas clínicas de EAR

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) se presenta como úlceras orales aisladas o múltiples que tienen predilección por localizarse en cualquier parte de la mucosa bucal no queratinizada (mucosa labial interna, lengua, mucosa yugal, suelo de la boca y paladar blando). Suele ser un proceso sin afectación general importante, salvo en los casos de sobreinfección bacteriana en los que se pueden acompañar de febrícula y adenopatías regionales. En los pacientes con SIDA, cuando los niveles de linfocitos CD4 están muy bajos, las EAR puede aumentar en intensidad y gravedad.

Desde el punto de vista clínico, en la EAR se distinguen tres formas clínicas: forma menor, forma mayor y forma herpetiforme. Las tres formas se diferencian por las características clínicas de las lesiones y por su tamaño^{88,89,90,91}.

1.6.1. Forma menor

Es la forma más frecuente de la enfermedad, aproximadamente 90% de todas las EAR.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras, de forma redondeada u ovalada, bien definidas, muy dolorosas, poco profundas y pequeñas (con un diámetro inferior a 5 mm.) y rodeadas por un halo eritematoso.

⁸⁸ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁸⁹ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

⁹⁰ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.

⁹¹ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

Se acompaña de dolor sin ninguna otra sintomatología general y cicatrizan entre 7 y 10 días sin dejar ninguna secuela. Las localizaciones más habituales son la mucosa oral no queratinizada incluyendo la mucosa labial interna, la punta y bordes laterales de la lengua, el fondo del vestíbulo, la mucosa yugal y el suelo de boca.

Las recurrencias de los brotes pueden variar mucho de un paciente a otro, pero, en general, se espacian cada 3 o 4 meses⁹².

1.6.2. Forma mayor

También conocida históricamente como enfermedad de Sutton o periadenitis mucosa necrótica recurrente. Es la forma más severa de todas ellas, representa aproximadamente 8% de todas las EAR^{93,94,95}.

Se caracteriza por la aparición de cuadros con 1 hasta 10 úlceras de mayor tamaño (generalmente mayores de 1 cm. de diámetro), redondeadas u ovaladas, pero que si adquieren tamaño más grande, pueden adoptar formas irregulares. Son lesiones más profundas que las aftas menores. Pueden aparecer en los mismos lugares que las lesiones de la forma menor, pero tienen una especial predilección por la mucosa labial, el paladar blando y los pilares amigdalinos.

El dolor que producen es intenso y pueden acompañarse de otros síntomas secundarios como disfagia o disfonía.

⁹² Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

⁹³ Burruano F, Tortorici S. Major aphthous stomatitis (Sutton's disease): etiopathogenesis, histological and clinical aspects. *Minerva Stomatol* 2000; 49: 41-50.

⁹⁴ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. *Harefuah* 1998; 134: 312-4.

⁹⁵ Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 309-12.

Las úlceras pueden persistir durante un período hasta 4 o 6 semanas y, en ocasiones, al resolverse, dejan cicatrices⁹⁶.

1.6.3. Forma herpetiforme

Suponen el 2% restante de las formas de EAR. Clínicamente se reconoce por la presencia de numerosas úlceras agrupadas (desde 10 hasta 100 o incluso más), muy dolorosas y de pequeño tamaño (entre 1 y 3 mm.), teniendo una gran similitud clínica con las infecciones herpéticas, aunque una etiología totalmente diferente⁹⁷.

Las lesiones se localizan en mucosa no queratinizada en cualquier lugar de la cavidad oral, tienden a coalescer y producir úlceras mayores de forma irregular. El cuadro suele resolverse entre 10 y 20 días. Parecen tener una predilección por el sexo femenino y el primer brote tiende a aparecer a una edad más tardía que los otros tipos de EAR⁹⁸.

1.7. Diagnóstico

Dentro de las lesiones orales, las aftas son motivo de consulta frecuente en la práctica médica, por lo que resulta importante realizar una revisión de todas las entidades que cursan con la presencia de úlceras bucales, con el objetivo de establecer un diagnóstico diferencial correcto previo al manejo terapéutico.

El diagnóstico es eminentemente clínico, se basa en la anamnesis y en la exploración clínica de la lesión. Es importante conocer la historia clínica detallada del paciente, sus antecedentes personales y familiares (patologías previas), antecedentes de traumatismos, uso de prótesis, quemaduras,

⁹⁶ Laccourreye O, Fadlallah JP, Pages JC, Durand H, Brasnu D, Lowenstein W. Sutton's diseases periadenitis mucosa necrotica recurrens. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1995; 104: 301-4.

⁹⁷ Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432- 7.

⁹⁸ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

infecciones, etc. Sin embargo, es muy importante tener en consideración la posibilidad de una enfermedad sistémica de base que pudiera condicionar la aparición de las aftas⁹⁹.

No existen pruebas de laboratorio específicas para diagnosticar la enfermedad, por lo tanto, un buen examen clínico y un detallado interrogatorio son suficientes para establecer un diagnóstico adecuado. El análisis histopatológico revela únicamente alteraciones inespecíficas y los cultivos microbiológicos o virológicos sólo sirven para excluir otros trastornos¹⁰⁰.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta todas aquellas afecciones locales o generalizadas que se manifiesten con úlceras orales. Entre ellas se incluyen infecciones virales, sobre todo las herpéticas, infecciones bacterianas o micóticas, enfermedades de naturaleza autoinmune como el síndrome de Behçet o el síndrome de Reiter, los trastornos de malabsorción intestinal, enfermedades hematológicas o neoplasias¹⁰¹.

1.8 Tratamiento

El tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente es básicamente sintomático, encaminado a minimizar la sintomatología y prevenir las recurrencias.

Al no existir una etiología completamente definida, han sido múltiples los enfoques terapéuticos que se han manejado en esta enfermedad, desde tratamientos locales, fármacos antimicrobianos o corticoides e

⁹⁹ Sanchez Artiagas MS, Rosanes Gonzalez R, Garcia Alvarez J. Úlceras orales. JANO EMC 1999; 56: 61-7.

¹⁰⁰ Odell EW, Lim P, Bhargava R, Twitchen M. Comprehensive review of treatment for recurrent aphthous stomatitis. Disponible en: URL: <http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtr1.htm> and [daphtr2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtr2.htm)

¹⁰¹ David R, McBride S. Management of aphthous ulcers. Am Fam Physician 2000; 62: 149-54, 160.

inmunomoduladores. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de un fármaco específico para el tratamiento efectivo de esta enfermedad^{102,103}.

El conocimiento de los trastornos inmunológicos presentes en la EAR, ha condicionado el abordaje terapéutico dirigido a modular la respuesta inflamatoria, aliviar los síntomas y evitar las recurrencias. Con este fin se utilizan tratamientos locales y sistémicos. La selección de uno u otro tipo de medicamento se basa en la frecuencia y severidad de la enfermedad^{104,105,106,107}.

A continuación se muestran las principales opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la EAR^{108,109,110}.

1.8.1. Tratamiento local

- *Analgésicos-antiinflamatorios*
 - Ácido aminosalicílico: poco aceptada por ser agente químico causante de lesiones de la mucosa bucal. Se utiliza en enjuagues orales 15 minutos antes de las comidas.

¹⁰² Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.

¹⁰³ Matheus RW, Scully CM, Levers BG, Histlop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1987; 63: 189-91.

¹⁰⁴ Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.

¹⁰⁵ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Primera parte. Tratamientos locales. *Rev Eur Odontoestomatol* 1997; 9: 313-20.

¹⁰⁶ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Segunda parte. Tratamientos sistémicos. *Rev Eur Odontoestomatol* 1997; 9: 385-92.

¹⁰⁷ McPhail L. Topical and systemic therapy for recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:301-7.

¹⁰⁸ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

¹⁰⁹ David R, McBride S. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.

¹¹⁰ Gomez Bezares P, Vázquez Doval FJ. Abordaje y tratamiento de las aftas bucales. *Terap APS* 1999; 6: 557-9.

- Ácido 5-aminosalicílico (mesalacina) al 5%. Se aplica en forma de crema, 3 veces al día después de las comidas; alivia el dolor y acorta el tiempo de curación¹¹¹.
 - Bencidamina: antiinflamatorio en forma de aerosol o enjuagues bucales al 0.1%. Alivia el dolor y disminuye el área ulcerada.
 - Amlexanox en forma de pomada al 5%. Se aplica sobre la 4 veces al día¹¹².
 - Ácido hialurónico en forma de gel al 2% de concentración¹¹³.
 - Ácido láctico al 5% en forma de enjuague¹¹⁴.
- *Anestésicos locales*
 - Aplicaciones de xilocaína y lidocaína al 2% en forma de solución para enjuague o gel. Se aplican antes de las comidas, son de acción rápida y alivian el dolor en menos de una hora. Se recomienda no ingerirlas para evitar su posible toxicidad sistémica. Se le puede agregar adrenalina al 1/100000 o carboximetilcelulosa sódica al 2% para facilitar su adherencia a la mucosa oral¹¹⁵.
 - Inyección intralesional de lidocaína al 2%. Se utiliza en el tratamiento de las aftas mayores¹¹⁶.
 - *Antibióticos*
 - Tetraciclinas y sus derivados (clortetraciclinas, doxiciclina, minociclina). Se emplean en forma de enjuagues para reducir el dolor, evitar la

¹¹¹ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Primera parte. Tratamientos locales. Rev Eur Odontoestomatol 1997; 9: 313-20.

¹¹² Greer RO, Lindenmuth JE, Juárez T, Khandwala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 243-9.

¹¹³ Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2006; 35: 461-5

¹¹⁴ Sharquie KE, Al-Tammimy SM, Al-Mashhadani S, Hayani RK, Al-Nuaimy AA. Lactic acid 5 percent mouthwash is an effective mode of therapy in treatment of recurrent aphthous ulcerations. Dermatol Online J 2006; 1012: 2.

¹¹⁵ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. Gen Dent 2002; 50: 157-66.

¹¹⁶ Gomez Bezares P, Vázquez Doval FJ. Abordaje y tratamiento de las aftas bucales. Terap APS 1999; 6: 557-9.

sobreinfección y acelerar la curación. Se suelen utilizar pautas de Tetraciclina 250 mg., 4 comprimidos disueltos en 180 ml de agua para realizar enjuagues de 3 minutos de duración cada 4-6 horas durante 3-5 días.

- Cefalosporinas: cefalexina, 250 mg. Se disuelve un comprimido en 30 ml de agua y se realiza enjuagues de 10 minutos, cada 4-6 horas¹¹⁷.

- *Antisépticos*
 - Gluconato de clorhexidina al 0.12 %; Hexetidina al 0.1%; Peróxido de hidrogeno al 1.5%; soluciones gliceradas de borato sódico y povidona yodada. Se pueden aplicar con bastoncillos de algodón durante 2 minutos cada 8 horas¹¹⁸.

- *Antimicóticos*
 - Nistatina, clotrimazol. No se utilizan como agente terapéutico primario, sino en asociación con antibiótico y/o corticoides para evitar la sobreinfección.

- *Citoprotectores*
 - Sucralfato 1 g. Es un agente protector de la mucosa que forma una capa sobre el cráter de la úlcera, impidiendo la acción de irritantes sobre la lesión, lo que permite que se alivie el dolor, favorece la cicatrización y se reduce el tiempo de curación. Se utiliza en forma de gel o aplicaciones, después de las comidas y por la noche antes de acostarse, siempre después de haber cepillado los dientes¹¹⁹.
 - Carbenoxolona en forma de gel. Es un derivado del ácido glicírrico obtenido de la raíz del regaliz. Se utiliza por sus propiedades

¹¹⁷ David R, McBride S. Management of aphthous ulcers. Am Fam Physician 2000; 62: 149-54, 160.

¹¹⁸ Matheus RW, Scully CM, Levers BG, Histlop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Pathol 1987; 63: 189-91.

¹¹⁹ Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82: 634-6.

protectoras, antiinflamatorias y cicatrizantes. Se aplica durante 15 minutos cada 2 horas.

- Carboximetilcelulosa. Se aplica durante 15 minutos cada 2 horas. Es un protector de la mucosa que al igual que los anteriores se adhiere sobre la úlcera, la protege, favorece la cicatrización y alivia el dolor. Se aplica triturando 2 tabletas en medio vaso de agua para realizar enjuagues durante 3-5 minutos cada 6 horas¹²⁰.
- *Astringentes químicos*
 - Nitrato de plata, aplicado en forma de barritas. Desarrollan una acción cáustica sobre las lesiones.
 - Ácido tricloroacético al 33%. Al igual que el agente anterior, ejerce una acción cáustica, destruyendo las terminaciones nerviosas y aliviando el dolor. Puede aumentar el tamaño de la úlcera al producir necrosis del tejido lesionado. Se aplica con algodoncillos pequeños sobre la lesión 1-2 veces al día¹²¹.
- *Antihistamínicos*
 - Difenhidramina. Se usa en forma de enjuague oral 3 veces al día.
 - Dexclorfeniramina. Se utiliza en asociación con el acetónido de triamcinolona en forma de enjuagues, 2-3 veces al día¹²².

- *Corticoides*

Son los agentes más utilizados actualmente en el tratamiento de la EAR. Se usan en forma de gel, pomada, colutorios, inyecciones intralesionales, comprimidos desleídos en la boca, aerosoles o como fórmulas magistrales con excipientes adhesivos sobre la mucosa oral. Los corticoides interfieren la formación de anticuerpos, modulan la respuesta inflamatoria, estabilizan las membranas de los lisosomas, alivian el dolor, reducen los signos de la

¹²⁰ Gomez Bezares P, Vázquez Doval FJ. Abordaje y tratamiento de las aftas bucales. Terap APS 1999; 6: 557-9.

¹²¹ Heithersay GS. Treatment of invasive cervical resorption: an analysis of results using topical application of trichloroacetic acid, curettage, and restoration. Quintessence Int 1999; 30: 96-110.

¹²² Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21.

inflamación y disminuyen la respuesta citotóxica sobre la mucosa^{123,124}.

Entre ellos destacan:

- Acetónido de triamcinolona a concentraciones entre el 0.1% y el 1%. Se aplica sobre las lesiones de 2-6 veces/día. La mucosa debe estar seca y no se deben comer ni beber tras su aplicación. Su eficacia se incrementa conforme más precozmente se instaura el tratamiento. También puede utilizarse en forma de colutorio o como inyecciones intralesionales, especialmente indicado en formas mayores¹²⁵.
- Hidrocortisona, en tabletas de 100 mg. Las tabletas se disuelven lentamente en la cavidad oral, aumentando el tiempo de acción sobre las lesiones.
- Valerato de dexametasona en elixir de 0.5 mg. Se realizan pautas de enjuague con 5 ml cada 12 horas.
- Propionato de clobetasol al 0.05% en orabase o en solución para enjuague oral. Se aplica 2-6 veces al día¹²⁶.

1.8.2. Tratamiento sistémico

Se recurre al mismo cuando los tratamientos locales han resultado insuficientes o han fracasado. Suele ser la terapéutica indicada en aftas mayores, muy dolorosas y de gran recurrencia, cursando en brotes continuos¹²⁷.

¹²³ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Primera parte. Tratamientos locales. Rev Eur Odontoestomatol 1997; 9: 313-20.

¹²⁴ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Segunda parte. Tratamientos sistémicos. Rev Eur Odontoestomatol 1997; 9: 385-92.

¹²⁵ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. J Oral Pathol Med 1989; 18: 21-7.

¹²⁶ Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. Cutis 2001; 68: 201-6.

¹²⁷ Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Segunda parte. Tratamientos sistémicos. Rev Eur Odontoestomatol 1997; 9: 385-92.

- *Corticoides*
 - Prednisona, 20 mg. Se suelen prescribir pautas de 0.5 mg/kg peso/día durante un mes para, posteriormente, ir reduciendo la dosis progresivamente durante 1-2 semanas más. Es muy eficaz para mejorar la sintomatología y aumentar los períodos libres de lesiones^{128,129}.

- *Antipalúdicos*
 - Cloroquina en dosis de 2-4 mg/kg peso/día. Tiene un gran efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Su uso requiere controles oftalmológicos, ya que puede producir retinopatías¹³⁰.

- *Inmunosupresores*
 - Clorambucilo (0.1-0.2 mg/kg/día).
 - Ciclosporina (2 mg/kg/día).
 - Ciclofosfamida (2 mg/kg/día).
 - Azatioprina (2mg/kg/día)¹³¹.

- *Otros fármacos*
 - Colchicina. 0.5-1 mg/día durante 3 meses¹³².
 - Levamisol. 150 mg/día durante 3 días consecutivos cada 15 días.
 - Vitamina C. 2 g/día durante 2-4 semanas.
 - Estrógenos. Se utilizan en mujeres con aftas relacionadas con el periodo menstrual¹³³.

¹²⁸ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. Medicina Oral 1998; 3: 18-35.

¹²⁹ Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 1996; 14: 243-53.

¹³⁰ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol 2000; 18: 569-78.

¹³¹ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21.

¹³² Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. J Oral Pathol Med 1989; 18: 21-7.

¹³³ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. LA State Med Soc 2000; 152: 10-4.

- Talidomina. Es un fármaco especialmente eficaz en pacientes con SIDA. Se usa en dosis que oscilan entre los 100 y 300 mg/día durante 2-8 semanas. Sus principales inconvenientes residen en su teratogenicidad y neurotoxicidad. Está totalmente contraindicada en mujeres en edad fértil¹³⁴.
- Pentoxifilina: 400 mg 3 veces al día, durante 6 meses. Actúa como inmunomodulador, disminuyendo los niveles de factor de necrosis tumoral.
- Aciclovir: 800 mg vía oral 2 veces al día.
- Ansiolíticos. Se utilizan para contrarrestar la acción del estrés como posible agente precipitante.
- Lisozima: 1000 mg/día.
- Cromoglicato sódico: 20 mg/cada 6 horas.

2. EXTRACTO DE PROPÓLEO (PRÓPOLIS)

2.1. Definición

El extracto de propóleo (própolis) es una sustancia resinosa que las abejas obtienen de las yemas de los árboles y algunos vegetales y que luego, en la colmena terminan de procesar. Las abejas lo utilizan para recubrir las paredes de la colmena y mantenerla libre de bacterias^{135,136}.

Al extracto de própoleo se le atribuye acción antimicrobiana, inmunoestimulante, antiinflamatoria, analgésica y cicatrizante. Por ello es utilizado en el tratamiento de procesos respiratorios, cuadros gastrointestinales,

¹³⁴ Manesis DA. Thalidomide: an alternative therapy for treatment of aphthous ulcers (canker sores). *Perspect* 1995; 7: 16-7.

¹³⁵ Caillas A. *Les produits de la ruche. Le miel, la cire, la própolis*. 5ª ed. Paris: Bois d'Arcy; 1963.

¹³⁶ Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

afecciones ginecológicas y cutáneas, sobre todo para el tratamiento de las úlceras^{137,138}.

2.2. Aspectos históricos

El término própolis proviene del griego “*pro*”: *entrada* y “*polis*”: *ciudad*, entrada de la colmena. Aristóteles, en su libro acerca de historia de los animales, ya hace referencia al própolis considerándolo como un remedio eficaz en las infecciones de la piel, heridas y supuraciones. En la antigüedad se usaba como remedio para disminuir el dolor nervioso, sanar las úlceras y en los abscesos difíciles de curar^{139,140}.

En el siglo XI, Avicena, hizo referencia a su efecto emoliente, a su gran eficacia para curar las heridas provocadas por puntas de flecha y las espinas, a su acción astringente y su gran capacidad emoliente¹⁴¹. Los incas lo utilizaban para el tratamiento de procesos febriles¹⁴².

En los siglos XVIII y XIX, fue muy utilizado en Francia para el tratamiento de las heridas. A comienzos del siglo XX, en la guerra de lo Boers en África del Sur era el tratamiento de elección para las heridas de guerra. El extracto de propóleo fue utilizado entonces a grandes dimensiones por sus propiedades desinfectantes y cicatrizantes con excelentes resultados¹⁴³.

¹³⁷ Donadieu Y. La própolis. Paris: Ed. Maloine; 1979.

¹³⁸ Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS. A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. J Clin Periodontol 1997; 24: 796-8.

¹³⁹ Donadieu Y. La própolis. Paris: Ed. Maloine; 1979.

¹⁴⁰ Gardelle D. Própolis, extraits et utilisations. [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Clermont-Ferrand Université; 1983.

¹⁴¹ Lavie P. Sur l'origine de la própolis. Bull Tech Apic 1975 ; 6 : 47-52.

¹⁴² Caillas A. Les produits de la ruche. Le miel, la cire, la própolis. 5ª ed. Paris: Bois d'Arcy; 1963.

¹⁴³ Marchenay P. La própolis. Paris : Ed. Cuvier ; 1977.

2.3. Propiedades biológicas

El extracto de propóleo es una agente natural con múltiples propiedades. Es muy bien tolerado y su uso continuado no produce ningún efecto secundario relevante.

Algunas de ellas son muy conocidas y están bien documentadas¹⁴⁴. Entre sus principales efectos cabe destacar:

- Efecto bacteriostático y bactericida sobre un importante número de bacterias de los géneros *Streptococcus*, *Staphilococcus*, *Salmonera*, *Lactobacillus*, *Proteus* o la *Escherichia coli*¹⁴⁵. Por otra parte, el extracto del propóleo aumenta la eficacia de algunos antibióticos potenciando su efecto. Asimismo, algunos estudios ponen de manifiesto una gran susceptibilidad de ciertos patógenos a la acción del própolis¹⁴⁶.
- Efecto antifúngico.
- Efecto antiviral.
- Efecto analgésico.
- Efecto antiinflamatorio.
- Efecto cicatrizante, estimulando y favoreciendo la regeneración tisular.

Además, al própolis se le atribuyen otras propiedades menos conocidas tales como:

- Propiedades antirreumáticas¹⁴⁷.
- Propiedades inmunomoduladoras, regulando directa o indirectamente los procesos inmunológicos¹⁴⁸.

¹⁴⁴ Derevitch A, Popesco AI, Popesco N. Considérations sur les qualités de l'extrait alcoolique de propolis. Disponible en: URL: <http://biogassendi.ifrance.com/dossierpropolis.htm>.

¹⁴⁵ Steinberg D, Kaine G, Gedalia I. Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria. *Am J Dent* 1996; 9: 236-9.

¹⁴⁶ Lavie P. Du côté des chercheurs, les substances antibiotiques de la propolis. *Bull Tech Apic* 1980 ; 3 : 13-24.

¹⁴⁷ Foucher D. La propolis et son utilisation en pharmacie. [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Clermont-Ferrand Université; 1982.

Finalmente, el própolis tiene una gran aplicación en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y fitoinhedoras¹⁴⁹.

En cuanto a su perfil toxicológico, se ha demostrado que el própolis administrado a animales de experimentación en altas dosis (10-15 g/kg de peso) durante varios meses, no produce ningún efecto tóxico ni desorden patológico de importancia. Además se ha demostrado que no desarrolla acción oncogénica sobre éstos.

2.4. Propiedades físico-químicas

El própolis se presenta como una sustancia de consistencia variable en función de la temperatura, variando de una consistencia dura con el frío hasta una viscosa o fundida con el calor. Según su procedencia, su color puede variar, de amarillo claro hasta casi negro. De igual forma, su olor es variable, aunque en general tiene un aroma agradable y dulce. Su sabor es ligeramente amargo¹⁵⁰.

Es insoluble en agua y parcialmente soluble en acetona, alcohol, cloroformo o éter.

2.5. Composición

La composición del própolis es variable según su origen botánico. Generalmente el extracto de propóleo de la colmena contiene:

- Resinas y gomas (50-55%).
- Cera (25-35%).
- Aceites volátiles o esenciales (10%).
- Polen (5%). La presencia de polen en el própolis es accidental.
- Diversas materias orgánicas y minerales (5%).

¹⁴⁸ Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

¹⁴⁹ Gardelle D. *Própolis, extraits et utilisations*. [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Clermont-Ferrand Université; 1983.

¹⁵⁰ Caillas A. *Les produits de la ruche. Le miel, la cire, la própolis*. 5ª ed. Paris: Bois d'Arcy; 1963.

Hasta el momento, se han fraccionado e identificado numerosos constituyentes del propóleo, principalmente compuestos aromáticos como el ácido benzoico y sus derivados, algunos aldehídos y el ácido cinámico y sus derivados. Sin embargo sus principales constituyentes son flavonoides¹⁵¹.

Los flavonoides son compuestos fenólicos de origen estrictamente vegetal. Se encuentran presentes en los todos vegetales en forma de heteróxidos (glucósidos) excepto en los champiñones. Constituyen una de las grandes familias de pigmentos no azoteos responsables de la coloración vegetal. Se encuentran en grandes cantidades en las secreciones resinosas que protegen las plantas.

Los flavonoides del própolis desarrollan una acción biológica sinérgica que se traduce en diversas acciones¹⁵²:

- Acción directa sobre los capilares sanguíneos.
- Potencialización de la actividad del ácido ascórbico.
- Disminución de la inflamación.

Aparte de sus propiedades antiinflamatorias y antiobstructivas, los flavonoides aceleran el proceso de la destrucción de los agentes patógenos mejorando la capacidad fagocítica de los macrófagos.

El própolis no contiene ni lípidos, ni prótidos, ni sustancias hormonales, ni vitaminas aparte de la vitamina B3 o el ácido pantoténico. No obstante, es muy rico en minerales y oligoelementos, entre las cuales destacan: el aluminio, el calcio, el hierro, el cromo, el cobalto o el cobre¹⁵³.

¹⁵¹ Donadieu Y. La própolis. Paris: Ed. Maloine; 1979.

¹⁵² Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. J Nihon Univ Sch Dent 1994; 36: 102-11.

¹⁵³ Marchenay P. La própolis. Paris : Ed. Cuvier; 1977.

Como el extracto de propóleo es muy impuro, para su uso terapéutico debe purificarse mediante maceración en alcohol de 95°C durante un mes.

El própolis se conserva muy fácilmente en buenas condiciones, sin sufrir ninguna modificación en su composición química ni en su actividad biológica. Es preferible su conservación en recipientes opacos, bien cerrados y lejos de fuentes de calor.

2.6. Contraindicaciones y efectos adversos

El extracto de propóleo es muy bien tolerado y, en general, no presenta contraindicaciones. Un porcentaje muy bajo de sujetos (0.5/1000 individuos) pueden presentar alguna reacción alérgica, irritación cutánea o diarrea. Estos efectos adversos desaparecen tras el cese del tratamiento. No presenta incompatibilidad con otras terapias farmacológicas¹⁵⁴.

2.7. Uso terapéutico del própolis en patología oral

En terapéutica odontológica, el extracto de propóleo ha sido utilizado como agente de recubrimiento directo pulpar, retrasando la inflamación pulpar y acelerando la formación de la dentina^{155,156}.

En pacientes con periodontitis, la irrigación subgingival con extracto de propóleo consiguió una marcada disminución de los recuentos bacterianos, especialmente de bacterias anaeróbicas, reduciendo la inflamación del tejido gingival¹⁵⁷.

¹⁵⁴ Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

¹⁵⁵ Ionita R, Sacalus A, Jivanescu M, Constantinescu I, Stanciu V, Bodnar C, Sacalus C. Experimentation of apiarian preparations for the direct and the indirect capping of the dental pulp. *Stomatologie* 1990; 37: 19-30.

¹⁵⁶ Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *J Oral Sci* 2005; 47: 135-8.

¹⁵⁷ Gebaraa EC, Pustiglioni AN, de Lima LA, Mayer MP. Própolis extract as an adjuvant to periodontal treatment. *Oral Health Prev Dent* 2003; 1: 29-35.

Un reciente estudio¹⁵⁸ ha puesto de manifiesto las propiedades antimicóticas del própolis, al ser utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con estomatitis protética.

En 2004, Martin y cols.¹⁵⁹ analizaron diversos vehículos para el transporte de dientes avulsionados, observando que en el grupo de dientes incluidos en el extracto de propóleo existía una conservación significativa de las células del ligamento periodontal.

Incluso, en un estudio¹⁶⁰, el própolis ha demostrado ser un agente eficaz en la inhibición de la formación de placa dental.

El extracto de propóleo es un agente habitualmente utilizado en la curación de heridas postoperatorias. Un trabajo pone de manifiesto que la aplicación tópica de própolis reduce la inflamación y acorta el tiempo de sintomatología y de curación de las lesiones¹⁶¹.

Finalmente, el extracto de propóleo también ha sido utilizado en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente (EAR). Este agente consigue una reducción de la sintomatología y de la duración de las lesiones sin ningún efecto secundario^{162,163,164,165,166}.

¹⁵⁸ Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res* 2005; 19: 652-4.

¹⁵⁹ Martin MP, Pileggi R. A quantitative analysis of Propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dent Traumatol* 2004; 20: 85-9.

¹⁶⁰ Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS. A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 796-8.

¹⁶¹ Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. *J Nihon Univ Sch Dent* 1994; 36: 102-11.

¹⁶² Arvouet-Grand A, Lejeune B, Bastide P, Pourrat A, Privat AM, Legret P. Propolis extract. I. Acute toxicity and determination of acute primary cutaneous irritation index. *Pharm Belg* 1993; 48: 165-70.

¹⁶³ Bankova V, Christov R, Kujungiev A, Marcucci MC, Popov S. Chemical composition and antibacterial activity of brazilian propolis. *Z Naturforsch* 1995; 50: 167-74.

¹⁶⁴ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

3. ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

3.1. Definición

El ácido tricloroacético ($C_2HCl_3O_2$) es un ácido acético halogenado basado en la molécula del ácido acético, en la que uno o más átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono son reemplazados por un elemento halógeno, en este caso, el cloro¹⁶⁷. Su peso molecular es 163.38.

3.2. Aspectos históricos

Los Egipcios fueron los primeros en realizar exfoliaciones cutáneas utilizando compuestos químicos como el ácido láctico. Sin embargo, su aplicación dermatológica se inicia en 1882 cuando el dermatólogo alemán Unna comienza a utilizar el ácido tricloroacético como agente exfoliante¹⁶⁸.

3.3. Propiedades físico-químicas

El ácido tricloroacético es un compuesto incoloro o amarillento de olor picante. Tiene un punto de ebullición alto (197.5 °C). Presenta una baja volatilidad, es relativamente estable y se disuelve fácilmente en agua y etanol¹⁶⁹.

3.4. Propiedades biológicas

Las principales propiedades del ácido tricloroacético es su acción astringente y antiséptica.

¹⁶⁵ Quintana-Díaz JC. Efectos del propóleos en los tratamientos quirúrgicos y las úlceras bucales. Rev Cubana Estomatol 1996; 33: 34-7.

¹⁶⁶ Shen SL. Ulcerative lesions of the oral mucosa treated by propolis. Chung Hua Kou Chiang Ko Tsa Chih 1986; 21: 209-11.

¹⁶⁷ Sittig M. Handbook of toxic and hazardous chemicals. 3ª ed. New Jersey: Noyes Publications; 1991.

¹⁶⁸ Kopera D, Holubar K. Trichloroacetic acid in dermatology of 1911. Int J Dermatol 1998; 37: 205-6.

¹⁶⁹ Sittig M. Handbook of toxic and hazardous chemicals. 3ª ed. New Jersey: Noyes Publications; 1991.

El ácido tricloroacético tiene numerosas aplicaciones industriales. Se utiliza en el proceso de desinfección del agua por clorinación¹⁷⁰. Además se usa como herbicida o como reactivo para la detección de la albúmina. En el campo de la biomedicina, su principal campo de aplicación es la realización de “peeling químicos”. Se usa para el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas tales como queratosis actínica, arrugas, discromías pigmentarias, cicatrices, acné, rosácea o lentigos¹⁷¹.

El “peeling” o la exfoliación cutánea consiste en producir la renovación de las capas superficiales de la piel produciendo un recambio celular acelerado gracias a la utilización de agentes exfoliantes de distinto origen: natural, biológico, físico o químico, como es el caso del ácido tricloroacético^{172,173}.

La exfoliación química controlada produce una disminución del espesor tisular provocando una cicatrización por segunda intención. En este proceso se produce una serie de acontecimientos sucesivos:

- Inflamación y coagulación de las proteínas gracias a la activación de los mediadores de la inflamación, los polimorfonucleares neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos.
- Reepitelización por migración de los queratinocitos y adhesión del colágeno y de la fibrina.
- Formación de tejido de granulación.
- Angiogénesis con restablecimiento del flujo sanguíneo, oxigenación y nutrición tisular.
- Finalmente, remodelación del colágeno y recuperación de la textura tisular.

¹⁷⁰ Règlement sur la santé et la sécurité du travail [S-2.1, r.19.01]. Québec: Éditeur officiel du Québec, Canada; 2001.

¹⁷¹ Kopera D, Holubar K. Trichloroacetic acid in dermatology of 1911. *Int J Dermatol* 1998; 37: 205-6.

¹⁷² Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg* 2003; 25: 53-62.

¹⁷³ Duffy DM. Alpha hydroxy acids/trichloroacetic acids risk/benefit, strategies. A photographic review. *Dermatol Surg* 2004; 24: 181-91.

El ácido tricloroacético también es utilizado para el tratamiento de lesiones ulcerosas^{174,175,176}. Desarrolla una acción cáustica produciendo coagulación y destrucción local del tejido. Tras la aplicación aparece una escara que se desprende a los 2-3 días. La zona a tratar debe deslipidizarse previamente mediante etanol o acetona.

3.5. Contraindicaciones y efectos adversos

En animales de experimentación, el ácido tricloroacético desarrolla efectos irritantes sobre la piel y las mucosas. En los humanos, el ácido también es irritante y corrosivo para la piel y las mucosas aunque no se absorbe fácilmente a través de éstas^{177,178}. Puede desnaturalizar las proteínas titulares y producir quemaduras químicas. El grado de daño tisular causado está en función de la concentración y la duración de la exposición^{179,180,181}.

Sin embargo, con respecto a otros agentes exfoliantes químicos, el ácido tricloroacético presenta una menor toxicidad y ausencia de niveles sanguíneos cuando se utiliza a concentraciones inferiores al 50%. Ello ha

¹⁷⁴ Terner K, Javor T. The effect of PGF2 alpha on human and rat oral mucosa. *Int J Tissue React* 1993; 5: 279-84.

¹⁷⁵ Collawn SS, Boissy RE, Gamboa M, Vasconez LO. Ultrastructural study of the skin after facial chemical peels and the effect of moisturization on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1374-80.

¹⁷⁶ Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115: 848-52.

¹⁷⁷ Sittig M. *Handbook of toxic and hazardous chemicals*. 3ª ed. New Jersey: Noyes Publications; 1991.

¹⁷⁸ Règlement sur la santé et la sécurité du travail [S-2.1, r.19.01]. Québec: Éditeur officiel du Québec, Canada; 2001.

¹⁷⁹ Direction des opérations, Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail. Études et recherches / Guide technique, 8ème éd. Montréal : IRSST. (2005). T-06

¹⁸⁰ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 63. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.

¹⁸¹ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 84. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.

condicionado que sea el agente de elección para la realización de este tipo de tratamientos^{182,183}.

La exposición aguda al ácido tricloroacético puede causar la irritación severa y/o quemaduras en los tejidos expuestos. La inhalación puede provocar tos, vértigos, dificultad respiratoria, debilidad, o incluso hinchazón de vías aéreas superiores y pulmones. La ingestión accidental puede provocar vómitos, diarrea, hipotensión, o dolor de cabeza¹⁸⁴. La exposición crónica al ácido tricloroacético no ha sido bien documentada en seres humanos. Puede provocar tos persistente y posiblemente alteraciones digestivas.

3.6. Uso terapéutico del ácido tricloroacético en patología oral

El ácido tricloroacético en concentraciones que oscilan entre el 20% y el 50% es un agente cáustico comúnmente utilizado en el tratamiento de afecciones dermatológicas tales como heridas abiertas, xantelasmas palpebrales, queratosis, hiperplasia sebácea, verrugas y condilomas^{185,186}. Además es un agente muy utilizado en dermatología para realizar “peeling químico” o exfoliación cutánea¹⁸⁷.

En los últimos años, las investigaciones en el ámbito odontológico, se han centrado en el uso del ácido tricloroacético para el tratamiento de la reabsorción cervical invasiva (ICR) que afecta a los tejidos duros dentarios^{188,189,190,191}. La

¹⁸² Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg* 2003; 25: 53-62.

¹⁸³ Duffy DM. Alpha hydroxy acids/trichloroacetic acids risk/benefit, strategies. A photographic review. *Dermatol Surg* 2004; 24: 181-91.

¹⁸⁴ Bruning T, Vamvakas S, Makropoulos V, Birner G. Acute intoxication with trichloroethene: clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. *Toxicol Sci* 1998; 41: 157-65.

¹⁸⁵ Kopera D, Holubar K. Trichloroacetic acid in dermatology of 1911. *Int J Dermatol* 1998; 37: 205-6.

¹⁸⁶ Duffy DM. Alpha hydroxy acids/trichloroacetic acids risk/benefit, strategies. A photographic review. *Dermatol Surg* 2004; 24: 181-91.

¹⁸⁷ Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg* 2003; 25: 53-62.

¹⁸⁸ Heithersay GS. Treatment of invasive cervical resorption: an analysis of results using topical application of trichloroacetic acid, curettage, and restoration. *Quintessence Int* 1999; 30: 96-110.

ICR es una lesión asintomática, de difícil detección precoz. De hecho la mayoría de los casos se diagnostican cuando existe más de un tercio de la raíz dental afectada por esta reabsorción cervical. La aplicación de ácido tricloroacético conjuntamente con tratamiento periodontales y restauradores para el tratamiento del tejido reabsorbido ha mostrado ser una terapia muy eficaz de este insidioso cuadro.

En patología de los tejidos blandos orales, el ácido tricloroacético se utiliza en forma de solución acuosa al 10% en el tratamiento de la lengua pilosa negra por su efecto queratolítico. También se propugna su uso en concentraciones del 35% para el tratamiento de lesiones ulcerosas orales¹⁹².

4. EXTRACTO DE RUIBARBO

4.1. Definición

El ruibarbo es una especie herbácea de hoja perenne perteneciente a la familia de las poligonáceas que puede llegar a medir hasta 3 metros de altura.

Se han descrito más de 60 especies aunque las más comúnmente utilizadas en el campo de la medicina son el ruibarbo turco (*Rheum palmatum*) y el ruibarbo salvaje (*Rhem rhabarbarum*). El principal uso medicinal de estas plantas es por sus efectos laxantes y astringentes¹⁹³.

¹⁸⁹ Evans RI. Invasive cervical resorption: a periodontist's perspective. Ann R Australas Coll Dent Surg 2000; 15: 327-30.

¹⁹⁰ Heithersay GS. Invasive cervical resorption following trauma. Aust Endod J 1999; 25: 79-85.

¹⁹¹ Heithersay GS. Treatment of invasive cervical resorption: an analysis of results using topical application of trichloroacetic acid, curettage, and restoration. Quintessence Int 1999; 30: 96-110.

¹⁹² Garcés JR, Llambí F. Patología de la mucosa oral. En: Umbert P, Llambí F, eds. La formulación magistral en la dermatología actual. Barcelona: Lab. Menarini S.A.; 1998. p. 159-68.

¹⁹³ Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. Les plantes dans la thérapeutique moderne. 2ª ed. Paris: Maloine; 1986. p. 363-4.

4.2. Aspectos históricos

Esta planta es de origen asiático, conociéndose su uso por partes de los mongoles y particularmente, por los tártaros. El ruibarbo es una de las plantas más antiguas y conocidas de la medicina tradicional china, utilizada desde hace más de 4.500 años. Contiene entre un 3% y 12% de derivados antraquinónicos, incluyendo taninos y ácido oxálico¹⁹⁴.

4.3. Composición

El ruibarbo contiene derivados antraquinónicos tales como¹⁹⁵:

- Ácido cinámico
- Aloe-emodina
- Crisofanol
- Emodina
- Fisción
- Palmidinas A, B y C
- Rapóntico
- Reinas
- Senósido C
- Taninos

4.4. Propiedades biológicas

El Ruibarbo tiene un amplio espectro de acciones biológicas y funciones farmacológicas¹⁹⁶. Es usado como laxante, astringente y homeostático en el tratamiento del estreñimiento, la diarrea, la hemorragia gastrointestinal, la anemia o la falta de apetito. También posee acción antiparasitaria frente a especies *Leishmania* y *Trypanosoma*.

¹⁹⁴ Benigni R, Capra C, Cattorini P. Piante Medicinali. Chimica, Farmacologia e Terapia. Milano: Inverni & Della Beffa; 1962. p.1186-97.

¹⁹⁵ Komatsu K, Nagayama Y, Tanaka K, Ling Y, Cal SQ, Omote T, Meselhy RM. Comparative study of chemical constituents of Rhubarb from different origins. Chem Pharm Bull 2006; 54: 1491-9.

¹⁹⁶ Chen DC, Yang XY, Zhang XY, Chen XY. Protective effect of rhubarb on barrier of intestinal mucosa. China Natl J New Gastroenterol 1997; 3: 81-3.

Desarrolla una acción directa sobre la contractilidad de la musculatura lisa intestinal, aumentando su motilidad gracias a la liberación de histaminas. Inhibe la reabsorción de agua, sodio y cloro gracias a la inactivación de la bomba Na⁺/K⁺ - ATPasa¹⁹⁷.

4.5. Contraindicaciones y efectos adversos

Dado su alto contenido en ácido oxálico puede interactuar con el calcio sanguíneo, provocando la precipitación del oxalato cálcico en los túmulos renales y produciendo fallo renal. Los síntomas del envenenamiento por oxalatos incluyen: náusea, vómitos, dolor abdominal, anuria y hemorragia.

Sus compuestos activos responsables de su acción laxante pueden también desarrollar efectos adversos. El consumo crónico de derivados antraquinónicos puede conducir a potenciales efectos indeseables como: cambio del color de la orina hacia el amarillo rojizo o la aparición de daño hepático. Además puede producir una pérdida de electrolitos, especialmente potasio, induciendo un descenso en la actividad muscular e incluso, en ocasiones graves, induciendo arritmia cardíaca¹⁹⁸.

Su uso debe quedar restringido a la prescripción facultativa, utilizándose en dosis bajas y durante períodos de tiempo no muy prolongados.

4.6. Uso terapéutico del extracto de ruibarbo en patología oral

El principal uso del ruibarbo en patología oral se fundamenta en su acción astringente. Es utilizado en el tratamiento tópico de afecciones de la mucosa oral y nasal¹⁹⁹.

¹⁹⁷ Chen DC, Jin BW, Zhang XY. Therapeutic effects of rhubarb on gastrointestinal failure. *China Natl J New Gastroenterol* 1996; 2: 206-8.

¹⁹⁸ Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceutical. A handbook for practice on a scientific basis. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1994. p. 415-8.

¹⁹⁹ McBride DR. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.

5. JUGLANS REGIA

5.1. Definición

El nogal común o *Juglans regia* es un árbol de hoja caduca de la familia de las juglandáceas cuyo fruto son las nueces. Es un árbol milenario, oriundo de Oriente Medio. Es la especie más difundida en Europa, extendiéndose por todo el sudoeste y el centro de Asia, hasta el Himalaya y el sudoeste de China.

5.2. Aspectos históricos

Originario de Oriente Medio, el nogal fue introducido en Europa quizá antes de la época romana y en el continente americano hacia el siglo XVII.

5.3. Composición

Dependiendo de la parte de la planta analizada se pueden encontrar diferentes principios activos²⁰⁰:

- Hojas. Naftoquinonas (juglona, plumbagina, beta-hidroplumbagina); taninos; inositol; derivados flavonoides; ácidos fenolcarboxílicos y ácido ascórbico.
- Pericarpio: ácidos orgánicos, taninos y naftoquinonas.
- Cotiledones: ácidos grasos insaturados.
- Tegumento: polifenoles y taninos.
- Nuez: Vitaminas A, B, C y E; sales minerales y yodo.

5.4. Propiedades biológicas

El nogal ha sido utilizado en medicina desde hace mucho tiempo. Tradicionalmente, se ha utilizado para tratar eczemas, herpes, tuberculosis, sífilis, hemorroides, abscesos o la hiperhidrosis. También ha sido utilizado en el tratamiento del acné, la caspa, los golpes del sol, otras quemaduras superficiales y diversas infecciones cutáneas benignas²⁰¹. Igualmente ha sido

²⁰⁰ Caglarirmak N. Biochemical and physical properties of some walnut genotypes (*Juglans regia* L.). *Nahrung* 2003; 47: 28-32.

²⁰¹ Qadan F, Thewaini AJ, Ali DA, Afifi R, Elkhawad A, Matalka KZ. The antimicrobial activities of *Psidium guajava* and *Juglans regia* leaf extracts to acne-developing organisms. *Am J Chin Med* 2005; 33: 197-204.

utilizado para el tratamiento de las inflamaciones del tubo digestivo causadas por los parásitos intestinales²⁰².

La corteza de *Juglans regia* es utilizada en algunos países para cepillarse los dientes o como colorante labial con fines cosméticos. Tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro dependiente de su dosis. Inhibe el crecimiento de algunos microorganismos patógenos como: bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*); Gram-negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (*Candida albicans*)²⁰³.

Todos estos efectos biológicos son debidos fundamentalmente a los siguientes constituyentes²⁰⁴:

- Taninos. Desarrollan una acción astringente y antiséptica. Por eso se utiliza el nogal como antidiarreico, hemostático local, cicatrizante, antisudoral y queratolítico.
- Flavonoides. Producen un efecto protector capilar y diurético.
- Juglonas. Tienen acción eupéptica y antifúngica.

5.5. Contraindicaciones y efectos adversos

En general el *Juglans regia* y sus derivados son bien tolerados y no suelen presentar efectos secundarios.

Por su contenido en taninos, debe evitarse su administración junto a sales de hierro, alcaloides y gelatina. Además, la ingesta crónica de taninos puede irritar la mucosa gástrica.

²⁰² Guarrera PM. Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). *Fitoterapia* 2005; 76: 1-25.

²⁰³ Alkhawajah AM. Studies on the antimicrobial activity of *Juglans regia*. *Am J Chin Med* 1997; 25: 175-80.

²⁰⁴ Erdemoglu N, Kupeli E, Yesilada E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *J Ethnopharmacol* 2003; 89: 123-9.

5.6. Uso terapéutico del *Juglans regia* en patología oral

El nogal es un buen remedio para el tratamiento de úlceras orales o de la garganta. Se utiliza en forma de colutorio casero para hacer gargarismos que se obtiene a partir de dos cucharadas del jugo de nueces verdes, mezcladas con cinco cucharadas de miel y con medio litro de agua²⁰⁵.

Tiene la capacidad de incrementar el pH salival. En algunos países se utiliza para cepillarse los dientes, favoreciendo la higiene oral, previniendo la formación de placa y caries y reduciendo la incidencia de infecciones gingivales y periodontales²⁰⁶.

²⁰⁵ Bruneton J. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. Zaragoza: Acribia; 1991. p. 190-9.

²⁰⁶ Borrelli F, Izzo AA. The Plant Kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res* 2000; 14: 581–91.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Aunque las características clínicas de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) están perfectamente definidas, su etiopatogenia precisa aún no está del todo aclarada. De igual forma, el tratamiento de esta entidad continua siendo insatisfactorio. En la actualidad, no existe ningún tratamiento curativo que prevenga las recurrencias. La mayoría de los tratamientos sólo consiguen minimizar los síntomas, sin actuar sobre la susceptibilidad individual a padecer aftas o sobre la prevención de nuevas recidivas del cuadro. Además, muchos de estos tratamientos no están avalados científicamente con resultados que demuestren su eficacia terapéutica.

Las terapias alternativas y complementarias son muy utilizadas en todo el mundo. De hecho aproximadamente el 40% de los pacientes norteamericanos²⁰⁷ y el 50% de los enfermos europeos²⁰⁸ han recurrido a este tipo de tratamientos para tratar diversas afecciones.

En Marruecos, la medicina tradicional con remedios basados en el uso de hierbas es una fuente barata y asequible para una gran parte de la población, sobre todo, la rural. Por ello, en este estudio, se han elegido estos agentes terapéuticos como una alternativa natural a los tratamientos farmacológicos convencionales de la EAR de fácil acceso para los pacientes de este entorno geográfico del norte de África²⁰⁹.

²⁰⁷ Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-52.

²⁰⁸ Fisher P, Ward A. Medicine in Europe: Complementary medicine in Europe. *Br Med J* 1994; 309: 107-11.

²⁰⁹ Lahlou M. Biological and pharmacological approaches to the screening and evaluation of natural products. *Therapie* 2003; 58: 535-9.

Los objetivos planteados en el presente estudio son:

- Analizar las características clínicas más importantes de la estomatitis aftosa recurrente en una serie de pacientes que fueron divididos en cuatro grupos para recibir tratamiento con: extracto de propóleo, ácido tricloroacético, extracto de ruibarbo y extracto de Juglans regia.
- Evaluar la eficacia de estas alternativas terapéuticas atendiendo al tiempo de desaparición de la sintomatología y al tiempo de desaparición de las lesiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Descripción de la muestra

Los pacientes con estomatitis aftosa recurrente (EAR) incluidos en este estudio proceden de los sujetos que acudieron a mi clínica dental en Tetuán (Marruecos) para recibir tratamiento odontológico. A todos ellos se les proporcionó la información necesaria acerca de los propósitos del trabajo con el fin de obtener su consentimiento.

Un total de 100 pacientes entraron a formar parte del estudio. Fueron divididos en cuatro grupos de acuerdo con el tratamiento recibido y el protocolo clínico diseñado. La muestra estudiada se distribuye de la siguiente forma:

| Grupo | n | Tto. recibido |
|-----------------------|----------|---------------------------------|
| 1 ^{er} grupo | 25 | Extracto de propóleo (própolis) |
| 2 ^o grupo | 25 | Ácido tricloroacético |
| 3 ^{er} grupo | 25 | Extracto de ruibarbo |
| 4 ^o grupo | 25 | Extracto de Juglans regia |

De los 100 sujetos, 40 (el 40%) eran varones y 60 (60%) mujeres, con edades comprendidas entre los 10 y los 74 años, y una media de edad de 34.20 ± 13.82 años. Por grupos, la distribución era la siguiente (tabla 1):

Tabla 1.- Distribución de los grupos de tratamiento (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) en función del sexo y la edad.

| Grupo tto. | Sexo (varón / mujer) | Media de edad ($X \pm DE$) | Rango de edad (años) |
|-------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| Própolis | 9 / 16 | 32.60 ± 16.77 | 11 – 74 |
| Tricloroacético | 10 / 15 | 33.60 ± 11.55 | 10 – 61 |
| Ruibarbo | 11 / 14 | 34.56 ± 13.52 | 12 – 66 |
| Juglans regia | 10 / 15 | 36.04 ± 13.47 | 13 – 59 |

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de población en cuanto a su edad y su sexo.

2. Protocolo de recogida de datos clínicos

A cada paciente se le realizó una historia clínica basada en un protocolo en el que se recogieron los siguientes datos divididos en tres grandes bloques:

2.1. Datos de filiación

- Filiación completa del sujeto, edad, sexo y ocupación.

Con respecto a la edad, además de la edad en años de cada individuo se establecieron 6 grupos de intervalos de edad: de 10 a 20 años; de 20 a 30 años; de 30 a 40 años; de 40 a 50 años; de 50 a 60 años y más de 60 años.

2.2. Características clínicas de la estomatitis aftosa recurrente

- Forma clínica. Se distinguió entre: formas menores, formas mayores y forma herpetiforme.
- Edad de aparición del primer brote. Se consideraron 2 grupos: menos de 10 años y entre 10 y 20 años.
- Número de lesiones. Se agruparon en tres apartados: 1 lesión por brote; 2 lesiones por brote; 3 o más lesiones por brote.
- Tamaño de las lesiones. Se diferenciaron dos grupos. Uno, el de las lesiones con tamaño igual o inferior a 0.5 cm; y, el otro, el de las lesiones con tamaño superior a 1 cm.
- Forma de las lesiones. Se distinguieron 3 formas principales: redondeada, oval e irregular.
- Localización de las lesiones. Se diferenció entre si la localización era única o múltiple (varias localizaciones). En el caso de localización única se especificó cual de ellas era, estableciéndose los siguientes 9 grupos: lengua, surco vestibular superior, surco vestibular inferior, suelo de boca, mucosa labial superior, mucosa labial inferior, mucosa yugal, paladar blando y mucosa queratinizada (paladar duro y encías). Cuando la localización era múltiple se codificó como varias localizaciones. No se encontró ningún caso localizado en paladar blando o en mucosa queratinizada, por lo que estas dos localizaciones no fueron consideradas en el estudio posterior.

- Tasa de recurrencia (nº brotes/año). Se pretendía cuantificar la frecuencia anual de aparición de distintos episodios de aftas. Para ello se establecieron 7 grupos en función del número de veces en el que aparece el cuadro al año. Los grupos quedan distribuidos de la siguiente manera: 1 brote/año; 2 brotes/año; 3 brotes/año; 4 brotes/año; 5 brotes/año; más de 6 brotes/año y continuo. Este último grupo incluye todos los pacientes que presentaban lesiones durante todo el año.
- Factores desencadenantes. Se tuvieron en cuenta: Ningún factor desencadenante (ninguno); estrés; trastornos intestinales; traumatismos; alergia alimentaria; menstruación e ingesta de fármacos. Este último factor no se consideró ya que ningún paciente lo indicó como posible factor desencadenante del cuadro.
- Sintomatología del cuadro. En esta variable se estudió la existencia o no de dolor y de dolor e impotencia funcional. Otros síntomas tales como adenopatías, pérdida de peso, cefaleas, etc. no se tuvieron en cuenta en el estudio estadístico ya que ningún paciente los refirió como signos y/o síntomas.
- Hábitos. En este apartado se analizó el hábito de fumar y el consumo del alcohol. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio era fumador o bebedor por lo que este apartado no fue considerado en el posterior análisis de los datos.

2.3. Evaluación del tratamiento aplicado en la estomatitis aftosa recurrente

- Tiempo de desaparición de los síntomas. Se consideraron 4 grupos: inmediata, cuando los síntomas cesaban con la aplicación del tratamiento; 1 día después; 2 días después y 3 o más días después.
- Tiempo de desaparición de las lesiones. Se establecieron 5 grupos: 5 o menos días después; 6 días después; 7 días después; 8 días después y 10 días o más después.

3. Agentes terapéuticos utilizados

3.1. Extracto del propóleo

El propolis utilizado en nuestro estudio, viene dispensado en forma de aerosol, suministrado por los laboratorios PHARMASOFT, Fes, Marruecos y comercializado con el nombre de Oroprópolis®.

Su composición es la siguiente:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| - Extracto de propolis | 18% |
| - Aceite esencial de Girofle | 2% |
| - Aceite esencial de canela de Ceylan | 1% |
| - Aceite esencial de eucalipto | 0.5% |
| - Solución hipoalcohólica | 50% |
| - Excipientes: xilitol, aromas | c.s.p. |

3.1.1. Procedimiento de aplicación del extracto del propóleo

Se realiza dos pulverizaciones sobre la lesión con el aerosol de propolis, tres veces al día durante un período mínimo de 6 días. Este tratamiento es llevado a cabo por el propio paciente. Al aplicarlo produce un dolor leve que cesa de forma instantánea. Su principal virtud es la facilidad de aplicación. Su inconveniente más destacable estriba en la posibilidad de que el paciente no siga la pauta indicada por el profesional y abandone el tratamiento.

3.2. Ácido tricloroacético

El compuesto utilizado en nuestro estudio está comercializado por los LABORATORIOS ZIZINE, Paris, Francia. Se suministra en forma de solución acuosa de ácido tricloroacético al 33%. Su uso está restringido al profesional de la salud, no pudiendo ser dispensado al público en general. El preparado comercial se compone de:

| | |
|-------------------------|-----|
| - Ácido Tricloroacético | 33% |
| - Agua destilada c.s.p. | |

3.2.1. Procedimiento de aplicación del ácido tricloroacético

Como paso previo al uso del ácido, para evitar quemaduras en el tejido circundante a la lesión, se protege el área perilesional con vaselina.

A continuación, con bastoncillo de algodón se aplica el ácido tricloroacético directamente sobre la lesión. Se produce una necrosis por coagulación y aparece una costra que se desprende a los 2-3 días. Inmediatamente después de la aplicación del fármaco se le indica al paciente que realice un enjuague con agua.

El principal inconveniente de este fármaco es el dolor que produce en su aplicación, a veces un dolor intenso, que llega a ser insoportable, sobre todo el caso de aftas localizadas en la lengua.

3.3. **Extracto del ruibarbo**

El extracto de ruibarbo usado en este trabajo, se dispensa en forma de solución bajo el nombre comercial de Pyralvex Soluté® (Laboratoires Norgine Pharma, Casablanca, Marruecos). Se presenta en un frasco de 25 ml con pincel aplicador y la siguiente composición:

- | | |
|--|---------|
| - Extracto seco y purificado de ruibarbo (<i>Rheum palmatum</i>) | 5 g. |
| - Ácido salicílico | 1 g. |
| - Solución hipoalcohólica purificada | 100 ml. |

3.3.1. Procedimiento de aplicación del extracto de ruibarbo

Tres veces al día, con el pincel se aplica el fármaco directamente sobre la lesión. Para aumentar su tiempo de permanencia y acción en la boca, se le debe pedir al paciente que evite comer o beber tras la aplicación del fármaco durante el mayor tiempo posible.

3.4. Extracto de Juglans regia

El medicamento con este principio activo se denomina Souakine Bouche® y está comercializado por los laboratorios Cosmétique Médicale, Paris, Francia. El preparado comercial para enjuague bucal se compone de:

| | |
|--|--------|
| - Extracto de Juglans regia (corteza de nogal) | 5 g. |
| - Ácido salicílico | 0.5 g. |
| - Excipiente aromatizado | 100 g. |

3.4.1. Procedimiento de aplicación del Juglans regia

Al ser el fármaco dispensado en forma de colutorio, el paciente debe realizar de 3 a 4 enjuagues al día de 2 minutos de duración. Al igual que en el caso anterior, debe posponerse el mayor tiempo posible la ingestión de bebidas y/o alimentos tras el enjuague.

4. Método estadístico

En este trabajo se realizó:

- Una estadística descriptiva (Media aritmética, desviación estándar y porcentajes).
- Una estadística analítica. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de student (t-student) para la comparación de dos medias. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado. En tablas 2x2 se utilizó la corrección de Yates, y cuando alguna de las cantidades esperadas fue inferior a 5, se utilizó el test exacto Fisher bilateral. Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de $p < 0.05$.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 12.0.1 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

La tabla 2 presenta la distribución de acuerdo con los intervalos de edad establecidos en toda la población y en los cuatro grupos de pacientes tratados con extracto de propóleo (Própolis), ácido tricloroacético (Tricloroacético), extracto ruibarbo (Ruibarbo) y extracto de *Juglans regia* (*Juglans regia*). En la tabla se aprecia que la aparición de aftas es más frecuente entre los 20 y 30 años (26%), seguido del intervalo de 40 a 50 años con un 19% de los casos. No obstante, no existen diferencias significativas ($p=0.310$) entre los cuatro grupos en cuanto a los grupos de edad.

Tabla 2.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y *Juglans regia*) en función de los intervalos de edad.

| Grupo de edad | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | <i>Juglans regia</i> n (%) |
|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 10-20 años | 16 (16%) | 6 (24%) | 3 (12%) | 3 (12%) | 4 (16%) |
| 20-30 años | 26 (26%) | 10 (40%) | 6 (24%) | 5 (20%) | 5 (20%) |
| 30-40 años | 16 (16%) | 2 (8%) | 11 (44%) | 7 (28%) | 6 (24%) |
| 40-50 años | 19 (19%) | 3 (12%) | 3 (12%) | 7 (28%) | 6 (24%) |
| 50-60 años | 9 (9%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 2 (8%) | 4 (16%) |
| + de 60 años | 4 (4%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 0 (0%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=17.134$ $p=0.310$

La distribución de la totalidad de la población y de los cuatro grupos (própolis, tricloroacético, ruibarbo y *Juglans regia*) atendiendo a la forma clínica de estomatitis aftosa recurrente (EAR) se muestra en la tabla 3.

Tabla 3.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y *Juglans regia*) atendiendo a la forma clínica de EAR.

| Forma clínica | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | <i>Juglans regia</i> n (%) |
|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Menor | 84 (84%) | 22 (88%) | 19 (76%) | 21 (84%) | 22 (88%) |
| Mayor | 16 (16%) | 3 (12%) | 6 (24%) | 4 (16%) | 3 (12%) |
| Herpetiforme | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=1.785$ $p=0.618$

Desde el punto de vista clínico se encontró un 84% de pacientes con formas menores y el 16% restante con formas mayores, siendo las aftas menores la forma más frecuente de presentación. Ningún paciente de nuestro estudio presentó formas herpetiformes de EAR. Analizando de forma independiente cada grupo de tratamiento, se encuentran resultados similares. Las formas menores son las más frecuentes suponiendo el 88% de los casos (22 de 25) en el grupo

própolis, el 76% (19 de 25) en el grupo tricloroacético, el 84% (21 de 25) en el grupo tratado con ruibarbo y el 88% (22 de 25) en el grupo tratado con Juglans regia. Sin embargo, no existe relación estadísticamente significativa los grupos en cuanto a las formas clínicas de estomatitis aftosa recurrente ($p=0.618$).

En la tabla 4 se detalla la comparación entre la forma clínica de EAR y los intervalos de edad. En el caso de las formas menores de estomatitis aftosa recurrente (EAR), se observa que 67 de los 84 pacientes (el 79.8%) eran menores de 40 años, mientras que en el grupo de sujetos con aftas mayores este porcentaje era sólo del 18.7%. Por el contrario, sólo el 20.2% (17 de 84) de los pacientes con aftas menores eran mayores de 40 años; mientras que, un 81.3% (13 de 16) de los pacientes que presentaban aftas mayores tenían una edad superior a 40 años. Se aprecia que, conforme aumenta la edad, aumenta la probabilidad de presentar formas mayores de EAR. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias altamente significativas ($p<0.001$) entre ambos parámetros.

Tabla 4.- Comparación entre los intervalos de edad y la forma clínica de EAR.

| Grupos de edad | Forma clínica de EAR | | | Total población n (%) |
|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|
| | Menor n (%) | Mayor n (%) | Herpetiforme n (%) | |
| 10-20 años | 17 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 17 (100%) |
| 20-30 años | 26 (96%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 27 (100%) |
| 30-40 años | 24 (92%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 26 (100%) |
| 40-50 años | 10 (71%) | 4 (29%) | 0 (0%) | 14 (100%) |
| 50-60 años | 6 (50%) | 6 (50%) | 0 (0%) | 12 (100%) |
| + de 60 años | 1 (25%) | 3 (75%) | 0 (0%) | 4 (100%) |
| Total | 84 (84%) | 16 (16%) | 0 (0%) | 100 (100%) |

$X^2=29.938$ $p<0.001$

De forma análoga, cuando se analiza la edad media de los pacientes considerando la forma clínica de EAR se halla una edad media de 31.35 ± 12.28 años en los sujetos con lesiones con formas menores frente a los 49.12 ± 11.82 años de edad media que presentan los sujetos con formas mayores de EAR. En este caso, también existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) entre las medias de edad de ambos grupos. Así, los pacientes de mayor edad son los que presentan formas mayores de estomatitis aftosa recurrente (EAR).

La aparición del primer brote de EAR es más frecuente entre los 10 y 20 años. De hecho, 69 pacientes refirieron haber sufrido el primer brote en este intervalo de edad. Por grupos, el 80% de los pacientes (20 de 25) tratados con extracto de propóleo, el 68% (17 de 25) de los tratados con ácido tricloroacético, 60% (15 de 25) de los tratados con extracto de ruibarbo y el 68% de los pacientes (17 de 25) tratados con Juglans regia tuvieron el primer episodio entre los 10 y 20 años. El 31% de los pacientes estudiados indicaron haber padecido el primer episodio en edades más tempranas, por debajo de los 10 años (tabla 5). Sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0.496$).

Tabla 5.- Distribución de toda la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) según la edad de aparición del primer brote de EAR.

| Edad aparición del primer brote | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|---------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| < 10 años | 31 (31%) | 5 (20%) | 8 (32%) | 10 (40%) | 8 (32%) |
| 10-20 años | 69 (69%) | 20 (80%) | 17 (68%) | 15 (60%) | 17 (68%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=2.384$ $p=0.496$

Al comparar la edad de aparición del primer brote con la forma clínica de EAR (tabla 6) se observa como casi la totalidad de los pacientes (15 de 16, el 93.8%) con aftas mayores refieren la aparición del primer brote de EAR entre los 10 y 20 años de edad. No obstante, en el caso de las aftas menores, el porcentaje de pacientes es del 64.3% (54 de 84). Cuando se analizan los grupos que sitúan el primer brote del cuadro en edades más tempranas, por debajo de los 10 años, se encuentra un 35.7% (30 de 84) de pacientes con aftas menores y tan sólo un 6.2% (1 de 16) de pacientes con aftas mayores. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.041$) entre los grupos de población.

Tabla 6.- Comparación entre la edad de aparición del primer brote y la forma clínica de EAR.

| Edad aparición del primer brote | Forma clínica de EAR | | | Total población n (%) |
|---------------------------------|----------------------|-------------|--------------------|-----------------------|
| | Menor n (%) | Mayor n (%) | Herpetiforme n (%) | |
| < 10 años | 30 (97%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 31 (100%) |
| 10-20 años | 54 (78%) | 15 (22%) | 0 (0%) | 69 (100%) |
| Total | 84 (84%) | 16 (16%) | 0 (0%) | 100 (100%) |

$X^2=4.164$ $p=0.041$

En la tabla 7 se expone la distribución en virtud del número de lesiones por brote (1, 2 o 3 o más lesiones por brote) de la totalidad de la población y de los cuatro grupos de tratamiento (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia).

Tabla 7.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) de acuerdo con el número de lesiones en cada brote de EAR.

| Número de lesiones por brote | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|
| 1 lesión/brote | 63 (63%) | 14 (56%) | 13 (52%) | 21 (84%) | 15 (60%) |
| 2 lesiones/brote | 28 (28%) | 8 (32%) | 10 (40%) | 1 (4%) | 9 (36%) |
| 3 o + lesiones/brote | 9 (9%) | 3 (12%) | 2 (8%) | 3 (12%) | 1 (4%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=10.825$ $p=0.093$

Más de la mitad de los pacientes, el 63% presentaron brotes de EAR con una única lesión; un 28% de pacientes, 2 lesiones por brote y el 9% restante, 3 o más lesiones por brote. Por grupos de tratamiento, 14 pacientes (el 56%) tratados con própolis, 13 (el 52%) con tricloroacético, 21 sujetos (el 84%) tratados con extracto de ruibarbo y 15 pacientes (el 60%) tratados con Juglans regia, respectivamente tenían 1 lesión por brote. Con brotes de 2 lesiones se encontraron 8 (32%), 10 (40%), 1 (4%) y 9 pacientes (36%) respectivamente. Finalmente, 3 pacientes (el 12%) tratados con extracto de propóleo, 2 pacientes (el 8%) tratados con ácido tricloroacético, 3 (el 12%) con extracto de ruibarbo y sólo 1 (el 4%) tratado con Juglans regia, presentaban episodios con 3 o más lesiones. A pesar de que los brotes de EAR caracterizados por una sola lesión son los más frecuentes, no existe relación estadísticamente significativa entre el número de lesiones y el grupo de tratamiento ($p=0.093$).

La distribución de todos los pacientes estudiados y de los grupos de tratamiento (própolis, tricloroacético, ruibarbo y Juglans regia) en función del tamaño de las lesiones de estomatitis aftosa recurrente (EAR) se explica en la tabla 8.

Tabla 8.- Distribución de toda la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) en cuanto al tamaño de las lesiones.

| Tamaño de las lesiones | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|
| < 0.5 cm | 84 (84%) | 22 (88%) | 19 (76%) | 21 (84%) | 22 (88%) |
| > 1 cm | 16 (16%) | 3 (12%) | 6 (24%) | 4 (16%) | 3 (12%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$\chi^2=4.166$ $p=0.244$

Por lo que respecta al tamaño de las lesiones, en nuestro estudio prevalecen las lesiones pequeñas, con un diámetro inferior a 0.5 cm. ya que suponen el 84% de los casos frente al 16% restante de lesiones con un diámetro superior a un centímetro. En los grupos de tratamiento (própolis, tricloroacético, ruibarbo, Juglans regia) se encuentra la misma tendencia, son más frecuentes las lesiones de diámetro menor a 0.5 cm., con un 88% de casos en los tratados con própolis, un 76% en el grupo tratado con tricloroacético, otro 84% en el del ruibarbo y un 88% de pacientes tratados con Juglans regia. No obstante, no hay diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro grupo en cuanto al tamaño de las lesiones ($p=0.244$).

Aludiendo a la forma de las lesiones (tabla 9), se observa que 55 pacientes (14 tratados con própolis, 13 con tricloroacético, 16 con ruibarbo y 12 tratados con Juglans regia) presentaban lesiones de morfología redondeada; 32 pacientes con lesiones ovaladas (8 en el grupo del própolis y otros 8 en el del ácido tricloroacético, 7 en el grupo del ruibarbo y 9 en el grupo del Juglans regia). Finalmente, sólo 13 pacientes (3 del própolis, 4 del tricloroacético, 2 del ruibarbo y 4 del Juglans regia, respectivamente) presentaban lesiones de forma irregular. Las lesiones redondeadas son las más frecuentes. Sin embargo, tras el análisis estadístico no se encontró relación significativa entre ambos parámetros ($p=0.942$).

Tabla 9.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) atendiendo a la forma de las lesiones.

| Forma de la lesión | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|--------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| Redondeada | 55 (55%) | 14 (56%) | 13 (52%) | 16 (64%) | 12 (48%) |
| Oval | 32 (32%) | 8 (32%) | 8 (32%) | 7 (28%) | 9 (36%) |
| Irregular | 13 (13%) | 3 (12%) | 4 (16%) | 2 (8%) | 4 (16%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$\chi^2=1.732$ $p=0.942$

Por el contrario, cuando se relaciona la edad media de los pacientes considerando la forma de las lesiones se encuentra una edad media de 32.83 ± 13.47 años en los sujetos con lesiones de forma redondeada u ovalada frente a los 43.30 ± 12.95 años de edad media que presentan los sujetos con lesiones irregulares. En este caso, sí existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.010$) entre las medias de edad de ambos grupos. Así, los pacientes con mayor edad tienen lesiones irregulares.

La tabla 10 ilustra la distribución de toda la población, del grupo de pacientes tratados con extracto de propóleo, el grupo tratado con ácido tricloroacético, el grupo tratado con ruibarbo y el grupo tratado con el extracto de Juglans regia de acuerdo con la localización de las lesiones.

Tabla 10.- Distribución del total de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) según la localización de las lesiones.

| Localización de las lesiones | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| Lengua | 32 (32%) | 6 (24%) | 9 (36%) | 9 (36%) | 8 (32%) |
| Surco vestibular superior | 6 (6%) | 3 (12%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 2 (8%) |
| Surco vestibular inferior | 3 (3%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 0 (0%) |
| Suelo de boca | 14 (14%) | 3 (12%) | 2 (8%) | 6 (24%) | 3 (12%) |
| Mucosa labial superior | 6 (6%) | 2 (8%) | 3 (12%) | 1 (4%) | 0 (0%) |
| Mucosa labial inferior | 8 (8%) | 4 (16%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 1 (4%) |
| Mucosa yugal | 7 (7%) | 2 (8%) | 2 (8%) | 2 (8%) | 1 (4%) |
| Paladar blando | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Mucosa queratinizada* | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Varias localizaciones | 24 (24%) | 4 (16%) | 6 (24%) | 4 (16%) | 10 (40%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$\chi^2=21.671$ $p=0.418$ *paladar duro o encía.

En la tabla se aprecia que las lesiones localizadas en la lengua son las más frecuentes tanto en la totalidad de la población (32%) como en cada uno de los grupos: el 24% en el grupo própolis, el 36% en el grupo tricloroacético,

un 36% en el grupo del ruibarbo y un 32% en el grupo del Juglans regia. En orden descendente de frecuencia de una localización le siguen: el suelo de la boca 14%; la mucosa labial interna 14%; (6% en la superior y 8% en la inferior); el surco vestibular 9% (6% en el superior y 3% en el inferior) y finalmente, la mucosa yugal con un 7%. El 24% de los pacientes restantes presentaron varias localizaciones. No obstante, no hay relación significativa entre ambas variables ($p=0.418$).

La comparación entre la localización de las lesiones y el tamaño de las mismas se presenta en la tabla 11. En el caso de las lesiones pequeñas (< 0.5 cm. de diámetro), se observa un 41.6% de pacientes que tenían lesiones en varias localizaciones y un 32.1% de sujetos con lesiones localizadas en la lengua. Cuando se observan las lesiones grandes (> 1 cm. de diámetro), el 56.2% de los pacientes presentaban lesiones en el suelo de la boca y un 25% lesiones en varias localizaciones. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas ($p<0.001$) entre ambos parámetros.

Tabla 11.- Comparación entre la localización y el tamaño de las lesiones.

| Localización | Tamaño de las lesiones | | Total |
|---------------------------|------------------------|----------|------------|
| | < 0.5 cm | > 1 cm | |
| Lengua | 27 (100%) | 0 (0%) | 27 (100%) |
| Surco vestibular superior | 5 (83%) | 1 (17%) | 6 (100%) |
| Surco vestibular inferior | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 (100%) |
| Suelo de boca | 5 (36%) | 9 (64%) | 14 (100%) |
| Mucosa labial superior | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 (100%) |
| Mucosa labial inferior | 6 (86%) | 1 (14%) | 7 (100%) |
| Mucosa yugal | 4 (80%) | 1 (20%) | 5 (100%) |
| Paladar blando | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Mucosa queratinizada* | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Varias localizaciones | 35 (89%) | 4 (11%) | 39 (100%) |
| Total | 84 (84%) | 16 (16%) | 100 (100%) |

$X^2=30.844$ $p<0.001$

*paladar duro o encía.

La tabla 12 muestra la comparación entre la localización de las lesiones y la forma clínica de EAR. En los pacientes con formas menores de EAR se observa como las localizaciones más frecuentes de las lesiones son: la lengua (100% de los casos); sujetos con lesiones en varias localizaciones (90%); el suelo de la boca (86%) y la mucosa labial interna superior o inferior (83.3%). Por otra parte, en los pacientes con forma mayores de EAR, las localizaciones

más prevalentes fueron: el surco vestibular superior o inferior (50% de los casos); la mucosa labial interna superior (20%); el suelo de la boca (14%) y los pacientes con varias localizaciones (10%). Se encontró asociación altamente significativa ($p < 0.001$) al comparar estas variables.

Tabla 12.- Comparación entre la localización de las lesiones y la forma clínica de EAR.

| Localización Lesiones | Forma clínica de EAR | | | Total población n (%) |
|---------------------------|----------------------|-------------|--------------------|-----------------------|
| | Menor n (%) | Mayor n (%) | Herpetiforme n (%) | |
| Lengua | 27 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 27 (100%) |
| Surco vestibular superior | 5 (83%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 6 (100%) |
| Surco vestibular inferior | 5 (36%) | 9 (64%) | 0 (0%) | 14 (100%) |
| Suelo de boca | 6 (86%) | 1 (14%) | 0 (0%) | 7 (100%) |
| Mucosa labial superior | 4 (80%) | 1 (20%) | 0 (0%) | 5 (100%) |
| Mucosa labial inferior | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) |
| Mucosa yugal | 1 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) |
| Paladar blando | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (100%) |
| Mucosa queratinizada* | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (100%) |
| Varias localizaciones | 35 (90%) | 4 (10%) | 0 (0%) | 39 (100%) |
| Total | 84 (84%) | 16 (16%) | 0 (0%) | 100 (100%) |

$X^2=30.844$ $p < 0.001$ *paladar duro o encía.

La distribución del total de la población y de los cuatro grupos (própolis, tricloroacético, ruibarbo y Juglans regia) considerando la tasa de recurrencia anual de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) se describe en la tabla 13.

Tabla 13.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) en virtud de la tasa de recurrencia anual (nº brotes/año).

| Tasa de recurrencia | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|---------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| 1 vez/año | 2 (2%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 0 (0%) |
| 2 veces/año | 16 (16%) | 4 (16%) | 7 (28%) | 4 (16%) | 1 (4%) |
| 3 veces/año | 36 (36%) | 7 (28%) | 10 (40%) | 9 (36%) | 10 (40%) |
| 4 veces/año | 13 (13%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 6 (24%) | 4 (16%) |
| 5 veces/año | 25 (25%) | 8 (32%) | 7 (28%) | 3 (12%) | 7 (28%) |
| 6 o + veces/año | 4 (4%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 2 (8%) | 1 (4%) |
| Continuo | 4 (4%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (8%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=20.065$ $p=0.329$

En lo referente a la frecuencia de aparición de episodios del cuadro por año, la tasa de recurrencia anual más representativa en toda la población es la de 3 brotes/año que supone algo más de un tercio de los casos, el 36%. En cambio, analizados de forma independiente los grupos, se observa que en el grupo própolis la tasa de recurrencia más frecuente es la de 5 episodios/año; en el grupo del tricloroacético, la tasa más prevalente es la de 3 brotes/año; en el grupo del ruibarbo y en el del Juglans regia, la tasa de recurrencia más encontrada fue la de 3 brotes/año al igual que en la totalidad de la población estudiada. Sin embargo, no existen diferencias significativas ($p=0.329$) entre los grupos grupo según la tasa de recurrencia anual.

Los posibles factores desencadenantes más citados por los pacientes de nuestro estudio (tabla 14), de mayor a menor frecuencia, son: el estrés (34% del total de población, el 44% del grupo própolis; un 36% del grupo tricloroacético; otro 36% del grupo del ruibarbo y un 20% del grupo tratado con Juglans regia); la alergia alimentaria (17% del total); las alteraciones intestinales (15%); el traumatismo bucal previo (14% del total); ningún factor desencadenante (13%). Finalmente, el último factor desencadenante referido fue la menstruación en las mujeres (7% del total). Tras el análisis estadístico, se encontró relación significativa entre los factores desencadenantes y los grupos de tratamiento ($p=0.031$).

Tabla 14.- Distribución del total de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) de acuerdo con los factores desencadenantes relacionados con la EAR.

| Factores desencadenantes | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Ninguno | 13 (13%) | 4 (16%) | 2 (8%) | 3 (12%) | 4 (16%) |
| Estrés | 34 (34%) | 11 (44%) | 9 (36%) | 9 (36%) | 5 (20%) |
| Trastornos digestivos | 15 (15%) | 2 (8%) | 7 (28%) | 2 (8%) | 4 (16%) |
| Traumatismo bucal | 14 (14%) | 7 (28%) | 3 (12%) | 3 (12%) | 1 (4%) |
| Alergia alimentaria | 17 (17%) | 1 (4%) | 3 (12%) | 7 (28%) | 6 (24%) |
| Menstruación | 7 (7%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 5 (20%) |
| Ingesta de fármacos | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=26.758$ $p=0.031$

Al comparar los factores desencadenantes relacionados con la EAR y los intervalos de edad de la muestra estudiada (tabla 15) se aprecia en el grupo

de 10 a 20 años que la mayoría de los pacientes no identificaba ningún factor desencadenante. En el resto de grupos los factores desencadenantes referenciados por los pacientes fueron: estrés (grupo de 20 a 30 años y grupo de 30 a 40 años); ningún factor (grupos de 40 a 50 años y de 50 a 60 años) y traumatismo bucal previo en el grupo mayor de 60 años. Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.031$) entre los grupos de población.

Tabla 15.- Comparación entre los factores desencadenantes relacionados con la EAR y los intervalos de edad.

| Factores desencadenantes | Intervalos de edad (años) | | | | | | Total |
|--------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|------------|
| | 10-20 a. | 20-30 a. | 30-40 a. | 40-50 a. | 50-60 a. | + 60 a. | |
| Ninguno | 5 (38%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 4 (31%) | 3 (23%) | 0 (0%) | 13 (100%) |
| Estrés | 5 (15%) | 15 (44%) | 8 (23%) | 3 (9%) | 3 (9%) | 0 (0%) | 34 (100%) |
| Trastornos digestivos | 0 (0%) | 4 (27%) | 6 (40%) | 2 (13%) | 2 (13%) | 1 (7%) | 15 (100%) |
| Traumatismo bucal | 4 (29%) | 3 (21%) | 3 (21%) | 1 (7%) | 1 (7%) | 2 (15%) | 14 (100%) |
| Alergia alimentaria | 2 (11%) | 4 (24%) | 3 (18%) | 4 (24%) | 3 (18%) | 1 (5%) | 17 (100%) |
| Menstruación | 1 (8%) | 1 (8%) | 5 (84%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 7 (100%) |
| Total | 17 (17%) | 27 (27%) | 26 (26%) | 14 (14%) | 12 (12%) | 4 (4%) | 100 (100%) |

$X^2=39.756$ $p=0.031$

En la tabla 16 se muestra la distribución de toda la población, del grupo de pacientes tratados con extracto de propóleo, del grupo tratado con ácido tricloroacético, del grupo tratado con extracto de ruibarbo y del grupo tratado con Juglans regia de acuerdo con la sintomatología de la EAR. El dolor es el síntoma más frecuente referido por la totalidad de los pacientes, esto es, el 100% de la población estudiada. De ellos, 80 pacientes refirieron el dolor como único síntoma (80% del total) y, los 20 restantes (20% del total), refirieron dolor e impotencia funcional. Ningún paciente refirió otros síntomas tales como adenopatías, fiebre, cefaleas, etc. Tras el análisis estadístico, no se hallaron diferencias significativas ($p=0.320$) entre los grupos de tratamiento con respecto a la sintomatología.

Tabla 16.- Distribución de la totalidad de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) atendiendo a la sintomatología del proceso.

| Sintomatología | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|
| Dolor | 80 (80%) | 22 (88%) | 21 (84%) | 17 (68%) | 20 (80%) |
| Dolor+Impotencia funcional | 20 (20%) | 3 (12%) | 4 (16%) | 8 (32%) | 5 (20%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=3.500$ $p=0.320$

La distribución de toda la población y de los cuatro grupos de tratamiento (própolis, tricloroacético, ruibarbo y Juglans regia) en virtud del tiempo de desaparición de la sintomatología tras la aplicación del tratamiento se representa en la tabla 17.

Tabla 17.- Distribución del total de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) de acuerdo con el tiempo de desaparición de la sintomatología tras la aplicación del tratamiento.

| Tiempo desaparición sintomatología | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| 1 día después | 39 (39%) | 7 (28%) | 17 (68%) | 10 (40%) | 5 (20%) |
| 2 días después | 53 (53%) | 18 (72%) | 8 (32%) | 11 (44%) | 16 (64%) |
| 3 días después | 8 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (16%) | 4 (16%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=21.107$ $p=0.001$

En la tabla se observa como en 17 de los 25 pacientes (el 68%) tratados con ácido tricloroacético, la sintomatología remitió al día siguiente de la aplicación del fármaco. En el caso de los pacientes tratados con extracto de propóleo, sólo en 7 de los 25 (el 28%), los síntomas desaparecieron 1 día después. En el grupo tratado con extracto de ruibarbo, al día siguiente de la aplicación del fármaco, en 10 de los 25 sujetos (el 40%) cesaron los síntomas. En el grupo tratado con Juglans regia, en el primer día, la sintomatología remitió en 5 de los 25 pacientes (20%). En cambio, cuando se presentan los resultados obtenidos a los 2 días tras el tratamiento, la tendencia se invierte; un 72% del grupo própolis, un 32% de los pacientes del grupo tricloroacético, el 44% en el grupo del ruibarbo y un 64% en el grupo del Juglans regia indicaron la desaparición de la sintomatología tras 2 días. Al tercer día tras el tratamiento, los síntomas remitieron en el 16% de los pacientes tratados con Ruibarbo y en el 16% de los tratados con Juglans regia. En nuestro estudio, el tratamiento de la EAR con ácido tricloroacético fue mucho más efectivo que el tratamiento con própolis, ruibarbo o Juglans regia en cuanto al tiempo de desaparición de la sintomatología, existiendo diferencias significativas entre los grupos de población ($p=0.001$).

Un dato a considerar es que, independientemente del tratamiento aplicado (própolis, tricloroacético, ruibarbo y Juglans regia), en el 92% de los pacientes la sintomatología desapareció tras 1o 2 días de tratamiento, hecho que pone de manifiesto la eficacia de las terapias utilizadas eliminando el dolor.

La tabla 18 expone la comparación entre el tiempo de desaparición de la sintomatología y la localización de las lesiones de la EAR. Se observa como a los dos días de tratamiento, los síntomas remitieron en el 71% de las lesiones localizadas en la mucosa labial superior, en el 67% de las localizadas en el surco vestibular superior y en más de la mitad de las lesiones localizadas en la lengua (55%). Por otra parte, en los pacientes con lesiones en la mucosa yugal, en un 40% la sintomatología desapareció tras 3 días de tratamiento y en otro 40% tras 1 día de tratamiento. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas ($p=0.0009$) entre ambos parámetros.

Tabla 18.- Comparación entre el tiempo de desaparición de la sintomatología y la localización de las lesiones.

| Localización | Tiempo desaparición síntomas | | | Total |
|---------------------------|------------------------------|----------------|----------------|------------|
| | 1 día después | 2 días después | 3 días después | |
| Lengua | 9 (33%) | 15 (55%) | 3 (12%) | 27 (100%) |
| Surco vestibular superior | 2 (33%) | 4 (67%) | 0 (0%) | 6 (100%) |
| Surco vestibular inferior | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 (100%) |
| Suelo de boca | 5 (36%) | 9 (64%) | 0 (0%) | 14 (100%) |
| Mucosa labial superior | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 (100%) |
| Mucosa labial inferior | 2 (29%) | 5 (71%) | 0 (0%) | 7 (100%) |
| Mucosa yugal | 2 (40%) | 1 (20%) | 2 (40%) | 5 (100%) |
| Varias localizaciones | 18 (46%) | 20 (51%) | 1 (3%) | 39 (100%) |
| Total | 38 (38%) | 54 (54%) | 8 (8%) | 100 (100%) |

$$X^2=36.369 \quad p=0.0009$$

En la tabla 19 se muestra la distribución de la totalidad de la población y de los distintos grupos de tratamiento: Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia en función del tiempo de desaparición de las lesiones de EAR considerado en 6 días después, 7 días, 8 días y 10 o más días después del tratamiento con los fármacos.

Tabla 19.- Distribución del total de la población y de los grupos (Própolis, Tricloroacético, Ruibarbo y Juglans regia) en función del tiempo de desaparición de las lesiones tras la aplicación del tratamiento.

| Tiempo desaparición lesión | Total Población n (%) | Própolis n (%) | Tricloroacético n (%) | Ruibarbo n (%) | Juglans regia n (%) |
|----------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| 6 días después | 18 (18%) | 9 (36%) | 6 (24%) | 2 (8%) | 1 (4%) |
| 7 días después | 31 (31%) | 11 (44%) | 7 (28%) | 9 (36%) | 4 (16%) |
| 8 días después | 40 (40%) | 4 (16%) | 10 (40%) | 10 (40%) | 16 (64%) |
| > 10 días después | 11 (11%) | 1 (4%) | 2 (8%) | 4 (16%) | 4 (16%) |
| Total | 100 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) | 25 (100%) |

$X^2=22.217$ $p=0.008$

En el 80% de los pacientes tratados con própolis (20 de 25) las lesiones desaparecieron en 7 o menos días; en el caso de los pacientes tratados con tricloroacético, este porcentaje desciende al 52% (13 de 25); al 44% (11 de 25) en el caso del ruibarbo y al 20% en el grupo tratado con Juglans regia (5 de 25). Por otra parte, en 5 de los 25 pacientes (el 20%) tratados con própolis, las lesiones se resolvieron tras 8 o más días; en los pacientes sometidos a la terapia con ácido tricloroacético, el porcentaje se incrementa hasta el 48% (12 de 25 pacientes) y, en el grupo del ruibarbo, el porcentaje es aún mayor, el 56% (14 de 25). Por último, en el grupo tratado con Juglans regia, el porcentaje de pacientes en los que las lesiones desaparecieron a los 8 días, se eleva hasta el 84% (21 de 25). En general las lesiones desaparecen de manera más rápida al utilizar el extracto de propóleo que los otros fármacos. Existe relación estadísticamente significativa ($p=0.008$) entre el tiempo de desaparición de las lesiones y el tipo de tratamiento aplicado.

Cuando se compara el tiempo de desaparición de las lesiones con el tamaño de las lesiones (tabla 20) se comprueba como el 83% de las lesiones de pequeño tamaño (< 0.5 cm.) desaparecen a los 6 días del tratamiento, mientras que el 64% de las lesiones grandes (> 1 cm.) desaparecen 10 o más días después del tratamiento. Las lesiones de mayor tamaño tardan más tiempo en curarse. No obstante, tras el análisis estadístico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.064$).

Tabla 20.- Comparación entre el tiempo de desaparición de las lesiones de EAR y el tamaño de las lesiones.

| Tiempo desaparición de las lesiones | Tamaño de las lesiones | | Total |
|-------------------------------------|------------------------|----------|------------|
| | < 0.5 cm | > 1 cm | |
| 6 días después | 15 (83%) | 3 (17%) | 18 (100%) |
| 7 días después | 18 (58%) | 13 (42%) | 31 (100%) |
| 8 días después | 27 (68%) | 13 (32%) | 40 (100%) |
| 10 o + días después | 4 (36%) | 7 (64%) | 11 (100%) |
| Total | 64 (64%) | 36 (36%) | 100 (100%) |

$X^2=7.253$ $p=0.064$

La tabla 21 representa la comparación entre el tiempo de desaparición de las lesiones y la tasa de recurrencia anual (nº brotes/año) de la EAR. En la mitad de los pacientes (el 50%) con brotes continuos, las lesiones duraban 10 o más días. En cambio, el 96.7% de los pacientes con episodios de 7 días de duración, tenían tasas de recurrencia con 5 o menos brotes por año. Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.041$) entre ambos parámetros.

Tabla 21.- Comparación entre el tiempo de desaparición de las lesiones de EAR y la tasa de recurrencia anual (nº brotes/año).

| Tasa de recurrencia | Tiempo desaparición de las lesiones | | | | Total |
|---------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------|
| | 6 días después | 7 días después | 8 días después | 10 días después | |
| 1 vez/año | 0 (0%) | 1 (50%) | 0 (0%) | 1 (50%) | 2 (100%) |
| 2 veces/año | 3 (19%) | 7 (44%) | 4 (25%) | 2 (12%) | 16 (100%) |
| 3 veces/año | 2 (6%) | 13 (36%) | 19 (52%) | 2 (6%) | 36 (100%) |
| 4 veces/año | 4 (31%) | 3 (23%) | 3 (23%) | 3 (23%) | 13 (100%) |
| 5 veces/año | 6 (24%) | 6 (24%) | 12 (48%) | 1 (4%) | 25 (100%) |
| 6 o + veces/año | 1 (25%) | 1 (25%) | 2 (50%) | 0 (0%) | 4 (100%) |
| Continuo | 2 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (50%) | 4 (100%) |
| Total | 18 (18%) | 31 (31%) | 40 (40%) | 11 (11%) | 100 (100%) |

$X^2=29.621$ $p=0.041$

Al comparar el tiempo de desaparición de las lesiones con el tiempo de desaparición de la sintomatología (tabla 22), en el caso de la desaparición de la sintomatología tras el primer día de tratamiento, se observa un 61.1% de los pacientes en los que el brote duró 6 días y un 54.8% de los sujetos cuyo episodio duró 7 días. Por otra parte, en el grupo en los que los síntomas cesaron al segundo día de tratamiento, hay un 65% de los individuos en los que las lesiones desaparecieron a los ocho días, y un 81.8% en los que las

lesiones desaparecieron 10 días después del inicio del tratamiento. En el análisis estadístico se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.011$) entre los grupos comparados.

Tabla 22.- Comparación el tiempo de desaparición de las lesiones de EAR y entre el tiempo de desaparición de los síntomas.

| Tiempo desaparición síntomas | Tiempo desaparición de las lesiones | | | | Total |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------|
| | 6 días después | 7 días después | 8 días después | 10 días después | |
| 1 día después | 11 (29%) | 17 (45%) | 9 (24%) | 1 (2%) | 38 (100%) |
| 2 días después | 6 (11%) | 13 (24%) | 26 (48%) | 9 (17%) | 54 (100%) |
| 3 días después | 1 (12%) | 1 (12%) | 5 (64%) | 1 (12%) | 8 (100%) |
| Total | 18 (18%) | 31 (31%) | 40 (40%) | 11 (11%) | 100 (100%) |

$\chi^2=16.569$ $p=0.011$

DISCUSIÓN

Con respecto al sexo, algunos estudios^{210,211} encuentran una prevalencia de estomatitis aftosa recurrente (EAR) igual para ambos sexos. Sin embargo, la mayoría de los autores^{212,213,214} coinciden en señalar que EAR es más frecuente en el sexo femenino. En concordancia con lo anteriormente expuesto, en nuestro trabajo, el 60% de los pacientes eran mujeres, frente a un 40% de varones.

Atendiendo a la forma clínica de EAR, en nuestro estudio, el 84% de los pacientes presentaban formas menores y el 16% restante formas mayores. No se encontró ningún paciente con úlceras herpetiformes. Estos porcentajes coinciden con los publicados en otros estudios que sitúan entre el 70%²¹⁵ y 87%^{216,217} las formas menores y, entre el 7% y el 20% la frecuencia de formas mayores²¹⁸.

Algunos estudios^{219,220} sitúan la aparición del primer episodio de EAR en la infancia. Otros^{221,222,223,224}, retrasan el primer brote a la segunda década de

²¹⁰ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

²¹¹ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

²¹² Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²¹³ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.

²¹⁴ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

²¹⁵ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.

²¹⁶ Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16: 278-83.

²¹⁷ Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-321.

²¹⁸ Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13.

²¹⁹ Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

la vida coincidiendo con el inicio de la pubertad, hecho que concuerda con nuestros resultados en los que, el 69% de los pacientes tuvieron el primer episodio entre los 10 y 20 años de edad frente al 31% restante en los que el primer brote apareció antes de los 10 años.

En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes, concretamente el 63% de los mismos presentaron una lesión por brote de EAR. Por grupos, tenían brotes con una única lesión, el 56% del grupo de pacientes tratados con própolis, el 52% del tricloraacético, el 84% del grupo tratado con ruibarbo y el 60% de los pacientes tratados con extracto de Juglans regia. Sólo un 9% de los pacientes referían episodios con más de 3 lesiones. Muchos autores^{225,226,227,228,229} están de acuerdo con estos resultados, señalando brotes de EAR con menos de 3 lesiones por episodio. En este mismo sentido, Jiménez-Soriano y cols.²³⁰ en un estudio realizado sobre 60 sujetos ponen de manifiesto que el 71.7% de ellos presentaban entre 1 y 3 lesiones por episodio

²²⁰ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. Harefuah 1998; 134: 312-4.

²²¹ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. Medicina Oral 1998; 3: 18-35.

²²² Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21.

²²³ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. LA State Med Soc 2000; 152: 10-4.

²²⁴ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol 2000; 18: 569-78.

²²⁵ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000; 31: 95-112.

²²⁶ Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82: 472-6.

²²⁷ Porter SR, Scully C, Perderson A. Recurrent aphthous stomatitis. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 306-21.

²²⁸ Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 1996; 14: 243-53.

²²⁹ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med 1991; 20: 395-7.

²³⁰ Jiménez Y, Bagán JV, Milian M. Estomatitis aftosa recidivante del tipo menor: análisis clínico y determinación de sus deficiencias hemáticas a propósito de 60 casos. Med Oral 1996; 1: 11-4.

de EAR. Sin embargo, Rodríguez-Archilla y cols.²³¹ realizaron un estudio en el que predominaban los brotes con 3 o más lesiones en contraposición con los datos expuestos por los autores anteriormente citados. No obstante, las diferencias existentes entre los resultados de los diferentes estudios estriba en la distribución por grupos del número de lesiones, viéndose claramente que la inclusión de las 3 lesiones por brote, en un grupo u otro, condiciona enormemente los resultados obtenidos.

Casi todos los trabajos coinciden en relacionar el tamaño de las lesiones con la forma clínica de la EAR^{232,233,234,235,236,237,238}. Así, a las formas menores se les atribuye un diámetro inferior a 0.5 cm., mientras que las formas mayores suelen tener un diámetro mayor de 1 cm. De igual forma, en nuestro estudio, un 84% de los pacientes presentaban formas menores de EAR, lesiones pequeñas con un diámetro inferior a 0.5 cm. El 16% restante tenían formas mayores de EAR con lesiones de diámetro mayor a 1 cm.

En cuanto a la forma de las lesiones, en este estudio se establecieron tres posibles formas: redondeada, oval e irregular. Sin embargo, diversos trabajos^{239,240,241,242} sólo tienen en consideración dos formas: regular (oval-

²³¹ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²³² Jiménez Y, Bagán JV, Milian M. Estomatitis aftosa recidivante del tipo menor: análisis clínico y determinación de sus deficiencias hemáticas a propósito de 60 casos. *Med Oral* 1996; 1: 11-4.

²³³ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

²³⁴ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

²³⁵ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

²³⁶ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.

²³⁷ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²³⁸ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.

²³⁹ Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 472-6.

redondeada) e irregular. La mayoría de los autores^{243,244,245,246,247} describen que las aftas menores, las formas clínicas más frecuentes, suelen tener forma oval-redondeada.

Los resultados de nuestro trabajo coinciden con los publicados por otros autores. Así, el 55% de los pacientes presentaban lesiones redondeadas, el 32%, lesiones de forma ovalada y el 13% restante, lesiones irregulares. Considerando de manera conjunta, las formas oval y redondeada, éstas suponen el 86% de nuestros casos. De forma análoga, Rodríguez-Archilla y cols.²⁴⁸ realizaron en 1994 un estudio en el que, con nuestra misma metodología, encontraron un 76% de lesiones redondeadas, un 22% de forma ovalada y un 2% de lesiones irregulares. Las formas redondeadas-ovaladas suponían el 98% de los casos de su serie.

Numerosos estudios coinciden en indicar una predilección de las lesiones de EAR por localizarse en zonas de mucosa no queratinizada^{249,250,251,252,253}.

²⁴⁰ Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-53.

²⁴¹ Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7.

²⁴² Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

²⁴³ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

²⁴⁴ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

²⁴⁵ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.

²⁴⁶ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.

²⁴⁷ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

²⁴⁸ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²⁴⁹ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

Muchos estudios^{254,255,256} señalan la mucosa labial interna como el lugar más frecuente de asiento de las lesiones de EAR. De hecho, Axell y Henricsson²⁵⁷ en un estudio de 3500 pacientes citan la mucosa labial como la zona más frecuente de localización de aftas.

En nuestro trabajo, la localización de las lesiones más frecuente fue la lengua con un 32% de los casos. En orden descendente de frecuencia le siguen los brotes de EAR con varias localizaciones (24%); las lesiones localizadas en la mucosa labial interna (14% de todos los casos, un 8% en la mucosa labial inferior y un 6% en la superior); las aftas localizadas en el suelo de la boca (14%); las ubicadas en los surcos vestibulares (9% del total, el 6% en el surco superior y el 3% en el inferior) y el 7% restante en la mucosa yugal. Ningún caso se localizó en el paladar blando o en la mucosa queratinizada.

Resultados muy parecidos a los nuestros obtienen Rodríguez-Archilla y cols.²⁵⁸ que, en un estudio sobre pacientes con aftas menores, encontraron igual frecuencia (un 26%) para las lesiones localizadas en la lengua, la mucosa

²⁵⁰ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

²⁵¹ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

²⁵² Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²⁵³ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

²⁵⁴ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

²⁵⁵ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

²⁵⁶ Porter SR, Scully C, Perderson A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.

²⁵⁷ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

²⁵⁸ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

labial interna y los casos con varias localizaciones. También nuestros resultados concuerdan con los de Esparza y cols.²⁵⁹ que atribuyen la mayor frecuencia a la mucosa labial en el caso de las aftas menores, y a la lengua, en el caso de las mayores.

El hecho de afectación mayor de la mucosa labial inferior respecto a la superior, nos parece de difícil justificación, ya que, en principio, en poco se diferencia con la superior. Sería interesante indagar sobre aspectos diferenciales entre ambas mucosas, tales como su vascularización, la cual podría tener una posible influencia en la predilección de las lesiones por asentarse en la mucosa labial inferior. Algo parecido ocurre con las lesiones localizadas en los surcos vestibulares donde se observa cierta preferencia por afectar al surco vestibular superior frente al inferior. No tenemos ninguna explicación para este hallazgo.

En relación a la periodicidad de presentación del cuadro al año (tasa de recurrencia anual), los datos aportados por los trabajos de diversos autores discrepan entre sí.

Van Hale y cols.²⁶⁰ en un estudio realizado sobre 22 pacientes, encuentran un 50% de casos con clínica continua, esto es, sin apenas períodos libres de lesiones. Un 40.9% presentaba clínica frecuente (6-12 veces/año) y un 9.1%, clínica intermitente (1-6 veces/año).

Por el contrario, Axell y Henricsson²⁶¹ en su estudio sobre una amplísima serie (3500 sujetos), sólo encontraron un 1% de clínica continua, un 15% de afectación frecuente y un 84% de clínica intermitente, es decir, aquellos pacientes que tenían menos de 6 brotes por año.

²⁵⁹ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

²⁶⁰ Van Hale HM, Rogers RS, Doyle JA, Schoroeter AL. Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 779-81.

²⁶¹ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

De forma similar, en nuestro estudio, la tasa de recurrencia con 3 episodios por año fue la más frecuente suponiendo el 36% de los casos. Le siguen en frecuencia 5 brotes/año con un 25% y 2 brotes/año con un 16%. Considerados de forma conjunta, el 92% de los pacientes de este estudio tenían tasas de recurrencia con 5 o menos episodios de EAR por año. Sin embargo, el 4% de los pacientes tenían aftas de forma continua.

En concordancia con nuestros resultados, Rodríguez-Archilla y cols.²⁶² sobre 50 pacientes, encontraron un 78% de casos, en los que los pacientes referían de 1 a 4 episodios por año; un 12%, de 5 a 8 brotes/año y un 10%, más de 8 episodios/año o frecuencia continua.

En sentido opuesto, Bagán y cols.²⁶³ estudiando una serie de 93 pacientes, observan que el 53.76% de sus pacientes presentaban una frecuencia de aparición entre 5 y 8 episodios/año. En este estudio se encuentran tasas de recurrencia superiores a las encontradas por nosotros.

Las aparentes discrepancias entre los diversos autores en cuanto a la tasa de recurrencia anual de la EAR pueden estar condicionadas por los diferentes tamaños de muestra utilizados en los distintos trabajos y el establecimiento de intervalos de recurrencia diferentes en los diseños metodológicos de los estudios.

En relación a los factores desencadenantes, en nuestro estudio, el estrés con un 44% de toda la población con aftas estudiada, es el factor desencadenante más referido por los pacientes. El estrés como factor desencadenante de la EAR ha sido ampliamente sugerido en numerosos

²⁶² Rodríguez-Archilla A, Urquía M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. Av Odontostomatol 1994; 10: 421-6.

²⁶³ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med 1991; 20: 395-7.

estudios que consideran a la mucosa oral como un órgano diana en determinados desórdenes emocionales^{264,265,266,267,268,269}.

Así, Lotufo y cols.²⁷⁰ relacionan la aparición de aftas con el estrés en el 25% de sus casos. Sin embargo, en otros estudios la influencia atribuida al estrés es mucho menor. Por ejemplo, en el estudio de Rodríguez-Archilla y cols.²⁷¹ con una muestra de 50 casos como en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que refirió el estrés como factor desencadenante es del 16%. Más aún, en la amplísima serie de Axell y cols.²⁷² este factor suponía solamente el 3%.

La gran disparidad de datos y proporciones existentes en torno a este factor entre los diferentes estudios probablemente radica en los tamaños de muestra estudiados, el tipo de población y las diferencias en el diseño metodológico de los trabajos.

La queratinización de la mucosa oral ejerce una acción protectora frente a la aparición de lesiones ulcerosas sobre la misma²⁷³. De hecho, este parece

²⁶⁴ Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

²⁶⁵ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

²⁶⁶ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

²⁶⁷ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.

²⁶⁸ Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.

²⁶⁹ Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.

²⁷⁰ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

²⁷¹ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²⁷² Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

²⁷³ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.

ser el mecanismo de acción del tabaco, el cual, al inducir la queratinización, parece ser que disminuye la susceptibilidad tisular a las aftas^{274,275}. En nuestro estudio, ningún paciente con aftas era fumador.

La *hipersensibilidad a ciertos alimentos* ha sido mencionada por algunos autores^{276,277,278} como factor precipitante de la aparición de un episodio de EAR.

En nuestro trabajo, el 17% de los pacientes responsabilizaron a la alergia alimentaria como potencial factor desencadenante de la EAR. Los resultados en este sentido encontrados en otros estudios se asemejan a los nuestros. Así, en el estudio de Rodríguez-Archilla y cols.²⁷⁹, la alergia alimentaria es el factor desencadenante más importante, suponiendo el 20% de los casos. En este estudio, los pacientes relacionaron la aparición de brotes de EAR con la ingesta de alimentos tales como frutas en almíbar, chocolate, frutos secos, fresas o plátanos. Por otra parte, otros trabajos discrepan con nuestros resultados. Nolan y cols.²⁸⁰, sobre una muestra de 40 pacientes, el 50% de los mismos refirió la ingesta de ciertos alimentos como factor precipitante del

²⁷⁴ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

²⁷⁵ Ship L, Ship IL. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.

²⁷⁶ Ogura M, Jumamoto T, Morita M, Watanabe T. A case control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.

²⁷⁷ Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Recurrent aphthous ulcerations and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.

²⁷⁸ Wright A, Ryan FP, Willingham SE. Food allergy or intolerance on severe recurrent aphthous ulcerations of the mouse. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.

²⁷⁹ Rodríguez-Archilla A, Urquía M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

²⁸⁰ Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Recurrent aphthous ulcerations and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.

episodio de aftas. Más sorprendente son los resultados publicados por Lotufo y cols.²⁸¹ en los que este porcentaje se eleva al 75% de sus pacientes.

Estos resultados podemos considerarlos como poco representativos dado el pequeño tamaño muestral de los estudios. Además, deberían tenerse en cuenta otros factores particulares de cada paciente y que actúan mediante un mecanismo desconocido. Se requieren posteriores estudios más amplios que profundicen en este punto y permitan aclarar las divergencias.

Las *alteraciones intestinales*, ya sean deficiencias nutricionales u otras patologías gastrointestinales, también han sido citadas como causas desencadenantes en diversos trabajos^{282,283,284,285}. La mayoría de ellos centran su atención en la enfermedad celíaca y en las posibles carencias de vitamina B₁₂, ácido fólico o hierro^{286,287}.

En nuestro trabajo, las alteraciones intestinales fueron citadas por el 15% de nuestros 100 pacientes. En otro estudio con un tamaño muestral más pequeño que el nuestro, Rodríguez-Archilla y cols.²⁸⁸ encuentran los desórdenes intestinales como factor desencadenante en el 16% de sus

²⁸¹ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

²⁸² Wensten BL, van del Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53: 172-75.

²⁸³ Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T. Chohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 274-6.

²⁸⁴ Porter SR, Scully C, Perderson A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.

²⁸⁵ Wensten BL, van del Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53: 172-75.

²⁸⁶ Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.

²⁸⁷ Jiménez Y, Bagán JV, Milian M. Estomatitis aftosa recidivante del tipo menor: análisis clínico y determinación de sus deficiencias hemáticas a propósito de 60 casos. *Med Oral* 1996; 1: 11-4.

²⁸⁸ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

pacientes. Por su parte, Scully y Porter²⁸⁹ elevan este porcentaje al 25% de sus casos.

Consideramos que nuestros datos están de acuerdo con los publicados por otros autores, considerando los trastornos intestinales como, aproximadamente, una quinta parte de los factores desencadenantes de brotes de EAR.

En los pacientes con EAR, los *traumatismos mínimos sobre la mucosa oral* producidos por diversos agentes (alimentos, cepillado, manipulaciones odontológicas, etc.) pueden actuar como factores precipitantes provocando la aparición de lesiones. Se supone que en los sujetos con mayor predisposición a padecer aftas, sufren alguna alteración del sistema reparativo de las heridas, que facilitaría la aparición de lesiones ante estos mínimos traumatismos^{290,291,292}.

En nuestro estudio, el traumatismo bucal previo es el cuarto factor desencadenante indicado por un 14% de los pacientes. Sin embargo, Lotufo y cols.²⁹³ elevan este porcentaje al 25% de sus pacientes, quienes refieren el traumatismo como posible factor desencadenante.

²⁸⁹ Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. J Oral Pathol Med 1989; 18: 21-7.

²⁹⁰ Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. Medicina Oral 1998; 3: 18-35.

²⁹¹ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21.

²⁹² Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 1996; 14: 243-53.

²⁹³ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. Cienc Odontol Bras 2005; 8: 6-9.

En cambio, para Rodríguez-Archilla y cols.²⁹⁴ este porcentaje se reduce al 10% y, para Axell y cols.²⁹⁵ sólo representaba el 1% de sus casos.

Cabría preguntarse en este punto cuáles son las causas y qué mecanismos pudieran producir tan grandes discrepancias al evaluar este factor. Posiblemente los diferentes hábitos en las poblaciones estudiadas según su ubicación geográfica es uno de los factores que podría explicar estas diferencias.

En nuestro estudio, a continuación del estrés, la alergia alimentaria, las alteraciones gastrointestinales y el traumatismo bucal previo, se sitúa el 13% de nuestros pacientes que no supieron a qué atribuir la aparición del brote de EAR, ni lo relacionaron con *ningún factor* en particular. Sin embargo, otros estudios^{296,297,298} no recogen, ni tienen en cuenta esta posibilidad.

Nuestros datos no concuerdan con los propuestos por Axell y Henricsson²⁹⁹, donde el porcentaje es mucho más elevado, llegando al 50% de su serie. En cambio, Rodríguez-Archilla y cols.³⁰⁰ con un 16% de casos sin factor desencadenante definido, señalan un porcentaje muy cercano al nuestro. Lo mismo ocurre en el estudio de Lotufo y cols.³⁰¹ en el que el 15% de los pacientes no identifican ningún factor precipitante.

²⁹⁴ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. Av Odontoestomatol 1994; 10: 421-6.

²⁹⁵ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. Acta Odontol Scand 1985; 43: 121-5.

²⁹⁶ Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. LA State Med Soc 2000; 152: 10-4.

²⁹⁷ Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 1996; 14: 243-53.

²⁹⁸ Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. Harefuah 1998; 134: 312-4.

²⁹⁹ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. Acta Odontol Scand 1985; 43: 121-5.

³⁰⁰ Rodríguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. Av Odontoestomatol 1994; 10: 421-6.

³⁰¹ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. Cienc Odontol Bras 2005; 8: 6-9.

Las grandes diferencias porcentuales entre estos trabajos seguramente estriban en la enorme disparidad en el tamaño de la muestra analizada, 50 frente 3500 pacientes, así como en las diferencias metodológicas existentes entre los distintos trabajos.

La *menstruación* es citada como factor desencadenante por diversos autores^{302,303,304,305}. En nuestro estudio, este fue el factor desencadenante menos frecuente, indicado únicamente por el 7% de nuestros pacientes. Este dato está en contradicción con el estudio de Rodríguez-Archilla y cols.³⁰⁶, en el que, la menstruación es el factor desencadenante referido por un 18% de sus pacientes (el 27% si sólo se consideran las mujeres). No obstante, en otros estudios, se observan resultados más cercanos a los nuestros. Así, Lotufo y cols.³⁰⁷ consideran la menstruación como factor desencadenante en el 2.5% de sus casos y Axell y cols.³⁰⁸ encuentran un 8% de casos de EAR relacionados con la menstruación, porcentaje que prácticamente es idéntico al nuestro.

Sin embargo, una revisión sistemática realizada por MacCartan y Sullivan³⁰⁹ no encontró ninguna relación entre la aparición de estomatitis aftosa

³⁰² Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

³⁰³ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.

³⁰⁴ Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.

³⁰⁵ Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

³⁰⁶ Rodríguez-Archilla A, Urquía M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.

³⁰⁷ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

³⁰⁸ Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

³⁰⁹ MacCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis. A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-8.

recurrente (EAR) y el ciclo menstrual, el embarazo, la menopausia o la terapia hormonal sustitutiva.

Las importantes diferencias observadas en este apartado podrían ser debidas a los diferentes tamaños de muestra, las distintas proporciones de hombre y mujeres y los planteamientos de los estudios.

Por último, en nuestro estudio, ningún paciente refirió la *ingesta de fármacos* como posible factor desencadenante de un episodio de EAR. En cambio, en la literatura médica se encuentran varios estudios que asocian la ingesta de medicamentos con la aparición de aftas^{310,311,312}.

Respecto a la sintomatología de la EAR, el dolor fue el denominador común y la causa de consulta por parte de los pacientes. El dolor fue referido por los 50 pacientes de nuestro estudio, esto es, el 100% de los mismos. El dolor es un síntoma constante, característico y necesario para definir este cuadro.

En nuestro trabajo, en el 20% de los casos, se cita la impotencia funcional con dificultad para la masticación, la deglución o la fonación como síntoma acompañante junto a la presencia de dolor. El 80% restante de los pacientes refieren el dolor como único síntoma de la EAR. Rodríguez-Archilla y cols.³¹³ encuentran impotencia funcional en el 28% de sus pacientes con aftas menores. Estas diferencias en cuanto a la impotencia funcional pueden residir en la valoración subjetiva realizada por el paciente y/o el profesional del grado de interferencia con las funciones orales habituales. El diferente número de

³¹⁰ Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. Lancet 1998; 352: 1598-9.

³¹¹ Goffin E, Pochet JM, Lejuste P. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. Clin Nephrol 1998; 50: 197-9.

³¹² Roussel S, Courville P, Peron JM. Oral aphthae induced by nicorandil. Anatomopathological aspects. A propos of a case. Rev Stomatol Chir Maxilofac 1998; 99: 207-9.

³¹³ Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. Av Odontoestomatol 1994; 10: 421-6.

lesiones por brote y las distintas localizaciones de las lesiones en cada uno de los estudios son otros de los factores que influyen en estos resultados.

Ninguno de nuestros pacientes refirió otros síntomas tales como fiebre, adenopatías, cefaleas, pérdida de peso, etc. relacionados con la EAR.

En la literatura médica no hemos encontrado ningún estudio que compare, de forma conjunta, la eficacia del própolis, del ácido tricloroacético, del extracto de ruibarbo o del extracto de *Juglans regia*, en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente (EAR), siendo este trabajo el primero realizado en este sentido.

En nuestro estudio, independientemente del tratamiento aplicado (própolis, tricloroacético, ruibarbo o *Juglans regia*), más de la mitad de los pacientes (un 53%) refirió desaparición de la sintomatología dos días después del tratamiento, demostrando la eficacia de todos los agentes terapéuticos. Además, en 17 de nuestros 25 pacientes (el 68%) de los pacientes tratados con ácido tricloroacético la sintomatología cesó al día siguiente de la aplicación del fármaco. En el caso de los pacientes tratados con própolis este porcentaje se reduce al 28%. En cambio, en el 72% de los pacientes tratados con própolis (18 de 25) y en el 64% de los tratados con *Juglans regia* (16 de 25), el dolor desapareció al segundo día tras la aplicación del fármaco (tabla 17). De hecho, el tratamiento de la EAR con ácido tricloroacético fue el más efectivo en cuanto al tiempo de desaparición de la sintomatología, existiendo diferencias muy significativas entre los grupos de población ($p=0.001$).

Los trabajos de Martínez-Silvera y cols.³¹⁴ y de Quintana-Díaz³¹⁵ que utilizaron extracto de propóleo para el tratamiento de úlceras bucales, coinciden en señalar la desaparición de la sintomatología en la totalidad de sus pacientes (100%) a los 2 días de aplicación de fármaco, en concordancia con nuestros

³¹⁴ Martínez Silvera G, Godoy G, Oña A, Falcon MA. Estudio preliminar de los efectos del própolis en el tratamiento de la gingivitis crónica y las úlceras bucales. Rev Cubana Estomatol 1988; 25: 36-43.

³¹⁵ Quintana-Díaz JC. Efectos del propóleo en los tratamientos quirúrgicos y las úlceras bucales. Rev Cubana Estomatol 1996; 33: 34-7.

resultados en los que la sintomatología cesó en todos nuestros pacientes a los 2 días.

En este mismo sentido, Vynograd y cols.³¹⁶ en un estudio comparativo de 3 tratamientos con própolis, aciclovir y un placebo de lesiones herpética ulcerosas genitales encontraron que el dolor desapareció a los 3 días en el 90% de los pacientes tratados con própolis, siendo este tratamiento el más eficaz de los tres aplicados.

En un trabajo realizado en 40 pacientes con aftas menores tratados con una solución de própolis al 10% y otras terapias se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con extracto de propóleo frente a los otros tratamientos en cuanto a la tasa de recurrencia anual, al número de lesiones por brote y la duración de los brotes, que fueron menores en los pacientes tratados con la solución anteriormente citada³¹⁷.

Con respecto al tratamiento con ácido tricloroacético, en el 68% de nuestros pacientes la sintomatología desapareció a las 24 horas del tratamiento. De forma análoga, Robinson³¹⁸ en un estudio en el que se evaluaban 4 métodos terapéuticos diferentes en el tratamiento de afecciones dermatológicas, encontró que el ácido tricloroacético era el agente que más rápidamente conseguía remitir la sintomatología de los pacientes. Turner y Javor³¹⁹ reafirman esta acción terapéutica del ácido tricloroacético, un agente que exagera la necrosis por coagulación y reduce drásticamente la sintomatología.

³¹⁶ Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000; 7: 1-6.

³¹⁷ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

³¹⁸ Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115: 848-52.

³¹⁹ Turner K, Javor T. The effect of PGF2 alpha on human and rat oral mucosa. *Int J Tissue React* 1993; 5: 279-84.

El extracto de ruibarbo es una de las hierbas medicinales más antiguas y mejor conocidas de la Medicina Tradicional China. Se utilizan para el tratamiento del estreñimiento, las hemorragias gastrointestinales y las úlceras que aparecen en las membranas mucosas, incluyendo la mucosa oral³²⁰. Así, para el tratamiento de la EAR, esta planta ha sido utilizada como un remedio alternativo a base de hierbas³²¹. El extracto de ruibarbo ha demostrado su efectividad en el tratamiento de otras patologías ulcerosas con tasas del 83.3% de curación de las úlceras gastro-duodenales a los 5 días de tratamiento³²².

Saller y cols.³²³ realizaron un estudio sobre 145 pacientes con herpes recurrente labial tratados con una crema placebo, con extracto de ruibarbo y con el antivírico Zovirax[®] para evaluar la desaparición de la sintomatología y de las lesiones. En este estudio, el extracto de ruibarbo fue el fármaco que mejor comportamiento tuvo en la remisión del dolor a los 2 días del tratamiento. En cuanto a la desaparición de las lesiones, el tiempo medio de desaparición de las lesiones tratadas con ruibarbo fue de 6.7 días frente a los 6.5 días de media en los pacientes tratados con Zovirax[®].

En otras zonas del mundo como es el caso de Brasil, se utilizan otros extractos de hierbas como la pasta de *Eupatorium laevigatum* con resultados espectaculares. Esta pasta comparte muchos componentes con el extracto de *Juglans regia* como las juglonas y los flavonoides. De hecho en un estudio en el que se comparaba la eficacia de este tratamiento frente al acetónido de triamcinolona al 0.1% en orabase, Paulo-Filho y cols.³²⁴ encontraron remisión de

³²⁰ Komatsu K, Nagayama Y, Tanaka K, Ling Y, Cal SQ, Omote T, Meselhy RM. Comparative study of chemical constituents of Rhubarb from different origins. *Chem Pharm Bull* 2006; 54: 1491-9.

³²¹ McBride DR. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.

³²² Chen DC, Jin BW, Zhang XY. Therapeutic effects of rhubarb on gastrointestinal failure. *China Natl J New Gastroenterol* 1996; 2: 206-8.

³²³ Saller R, Bächechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2001; 8: 373-82.

³²⁴ Paulo Filho W, Ribeiro JE, Pinto DS. Safety and efficacy of *Eupatorium laevigatum* paste as therapy for buccal aphthae: randomized, double-blind comparison with triamcinolone 0.1% orabase. *Adv Ther* 2000; 17: 272-81.

la sintomatología a los 2 días de tratamiento en el 70% de los pacientes tratados con el remedio fitoterapéutico frente al 33.3% de los tratados con triamcinolona. En nuestro trabajo, a los 2 días, la tasa de remisión de la sintomatología en los pacientes tratados con *Juglans regia* era superior, alcanzando al 84% de nuestros pacientes.

Las diferencias existentes entre los resultados publicados en los diferentes estudios pueden estar condicionadas por los diferentes tamaños de muestra, las distintas formas de aplicación de los fármacos, las distintas patologías tratadas y la subjetividad en la valoración de la sintomatología.

En cuanto a la desaparición de las lesiones de EAR con el tratamiento con própolis, con ácido tricloroacético, con extracto de ruibarbo o con extracto de *Juglans regia*, en nuestro estudio, se observa un 89% de pacientes en los que las lesiones de EAR desaparecieron en 8 o menos días tras el tratamiento.

Cuando se analizan los casos en los que las lesiones desaparecieron en 7 o menos días, se encuentra un 80% de los pacientes tratados con própolis (20 de 25); un 52% de los tratados con tricloroacético (13 de 25); un 44% en el caso del ruibarbo (11 de 25) y un 20% en el grupo tratado con *Juglans regia* (5 de 25). Además, en el 40% de los pacientes tratados con tricloroacético se observó la curación a los 8 días. En general, las lesiones desaparecen de manera más rápida al utilizar el extracto de propóleo que el ácido tricloroacético (tabla 19).

En consonancia con nuestros resultados, Quintana-Díaz³²⁵ en su estudio sobre 45 pacientes, encuentra un 56% de pacientes en los que las lesiones cicatrizaron a los 7 días de la aplicación del extracto de propóleo.

Asimismo, Lotufo y cols.³²⁶ en un estudio de 40 pacientes con aftas menores tratados con una solución hidroalcohólica de própolis al 10% pusieron

³²⁵ Quintana-Díaz JC. Efectos del propóleos en los tratamientos quirúrgicos y las úlceras bucales. Rev Cubana Estomatol 1996; 33: 34-7.

de manifiesto una disminución de la duración de los brotes a 7 o menos días en un 38% de sus casos, cifra cercana al 44% de nuestro estudio.

Vynograd y cols.³²⁷ en un estudio comparativo de 3 tratamientos en 90 pacientes, a los 7 días del tratamiento, las lesiones curaron en el 33.3% de los sujetos tratados con própolis, siendo con esta terapia con la que más rápidamente curaron las lesiones.

En cuanto al tratamiento con ácido tricloroacético, Collawn y cols.³²⁸ realizaron un estudio clínico y ultraestructural de pacientes con heridas tratados con tricloroacético al 35% y otras terapias reparativas. En sus resultados observaron que, en los pacientes tratados con ácido tricloroacético al 35%, la curación completa de las lesiones era más rápida en comparación con los pacientes tratados con las otras terapias. En la mayoría de los pacientes, las lesiones cicatrizaron a los 7 días.

El extracto de *Rhizophora* se obtiene de los manglares que crecen en Cuba y entre sus componentes destacan los taninos y la aloe-emodina presentes también en el extracto de ruibarbo. De Armas y cols.³²⁹ encuentran un 71% de sus pacientes (12 de 17) tratados con extractos de esta planta en los que las lesiones desaparecieron a los 8 días tras el tratamiento. De forma análoga, en nuestro estudio, en el 84% de los pacientes tratados con extracto de ruibarbo (21 de 25) las lesiones remitieron a los 8 días del tratamiento.

³²⁶ Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.

³²⁷ Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000; 7: 1-6.

³²⁸ Collawn SS, Boissy RE, Gamboa M, Vasconez LO. Ultrastructural study of the skin after facial chemical peels and the effect of moisturization on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1374-80.

³²⁹ de Armas E, Sarracent Y, Marrero E, Fernandez O, Branford-White C. Efficacy of *Rhizophora mangle* aqueous bark extract (RMABE) in the treatment of aphthous ulcers: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1711-5.

En el caso de los sujetos tratados con extracto de *Juglans regia*, el 84% de los pacientes incluidos en nuestro estudio (21 de 25), las lesiones desaparecieron en 8 o menos días tras el tratamiento, mientras que en sólo 4 de ellos (16%) las lesiones persistían tras diez o más días del tratamiento. La alta composición en taninos del extracto de *Juglans regia* es el principal responsable de la acción astringente que favorece y acelera la cicatrización y restitución de las mucosas³³⁰.

En el estudio realizado en Brasil con *Eupatorium laevigatum*, una planta que comparte muchos componentes con el *Juglans regia*, Paulo-Filho y cols.³³¹ hallan un 40% de sus pacientes en los que la desaparición de las lesiones de EAR se produjo a los 5 días de tratamiento con el extracto de hierbas, mientras que este porcentaje era del 26.7% en los pacientes que trataron con acetónido de triamcinolona al 0.1% en orabase. En cambio, en nuestro estudio, sólo un 4% de los pacientes tratados con *Juglans regia* (1 de 25) refirieron la desaparición de las lesiones a los 6 días de tratamiento, incluso un día después de lo publicado por los autores anteriormente citados.

Es necesaria la realización de nuevos trabajos, más amplios, que profundicen en el estudio de posibles nuevos tratamientos con el fin de conseguir una terapia totalmente efectiva para el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente (EAR).

³³⁰ Sze-Tao KWC, Schimpf JE, Teuber SS, Roux KH, Sathe SK. Effects of processing and storage on walnut (*Juglans regia* L) tannins. *J Sci Food Agric* 2001; 81: 1215-22.

³³¹ Paulo Filho W, Ribeiro JE, Pinto DS. Safety and efficacy of *Eupatorium laevigatum* paste as therapy for buccal aphthae: randomized, double-blind comparison with triamcinolone 0.1% orabase. *Adv Ther* 2000; 17: 272-81.

CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son:

1. En nuestro estudio, un 84% de los pacientes presentaban formas menores de estomatitis aftosa recurrente; el 69% tuvo el primer episodio del cuadro entre los 10 y 20 años; el 63% de los mismos presentó 1 lesión por brote; el 84% mostraba lesiones de menos de 0.5 cm. de diámetro y en un 55% de casos las lesiones eran de morfología redondeada. No obstante, no hay relación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables anteriores y los grupos de tratamiento.
2. En este trabajo, en el 32% de los casos, las lesiones se localizaron en la lengua; el 36% tenía una tasa de recurrencia de 3 brotes por año. El estrés fue el factor desencadenante más relacionado con la aparición de aftas, citado por el 34% de los pacientes. Finalmente, todos los pacientes referían dolor y, además un 20% de los mismos, impotencia funcional. Sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los parámetros anteriores y los grupos de tratamiento, excepto en el caso de los factores desencadenantes ($p=0.031$).
3. Los pacientes con aftas menores presentaban una edad media inferior (31.35 ± 12.28 años) a la de los pacientes con aftas mayores (49.12 ± 11.82 años), encontrándose relación altamente significativa entre ambos parámetros ($p<0.001$). De igual forma, los pacientes con lesiones irregulares tenían una edad media superior (46.85 ± 16.02 años) a la de los pacientes con lesiones de forma redondeada u ovalada cuya edad media era 30.86 ± 12.80 años, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$).
4. La localización más frecuente de las lesiones pequeñas (<0.5 cm) de EAR fue la lengua con el 31.7% de los casos; mientras que en las lesiones grandes (> 1 cm.) la localización más encontrada fue el suelo de la boca (42.8%). Existen relación estadísticamente significativa ($p=0.004$) entre la localización y el tamaño de las lesiones.

5. En este estudio, independientemente del tratamiento aplicado (própolis, ácido tricloroacético, ruibarbo o Juglans regia), el 53% de los pacientes refirió la desaparición de la sintomatología a los 2 días de la aplicación del fármaco. Por grupos de tratamiento, 17 de los 25 pacientes (el 68%) tratados con ácido tricloroacético refirieron desaparición de la sintomatología al día siguiente del tratamiento. No obstante, en 18 de los 25 pacientes (el 72%) tratados con própolis, en 11 de los 25 (44%) de los tratados con ruibarbo y en 16 de los 25 (64%) de los tratados con Juglans regia, los síntomas cesaron al segundo día de tratamiento. En el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de población ($p=0.001$).

6. Al analizar el tiempo de desaparición de las lesiones, el 40% de los pacientes indicó la desaparición de las lesiones después de 8 días. Por grupos de tratamiento, en el 44% de los tratados con própolis, las lesiones desaparecieron tras 7 días. Sin embargo, en el 40% de los pacientes tratados con ácido tricloroacético o con ruibarbo respectivamente y en el 64% de los tratados con Juglans regia, las lesiones desaparecieron al octavo día de tratamiento. En el análisis estadístico se encontró relación significativa ($p=0.008$) entre el tipo de tratamiento y el tiempo de desaparición de las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA ORDENADA

1. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352: 1598-9.
2. Alkhawajah AM. Studies on the antimicrobial activity of *Juglans regia*. *Am J Chin Med* 1997; 25: 175-80.
3. Arndt KA. Aphthous stomatitis (cancer sores). En: Arndt KA, ed. *Manual of Dermatologic Therapeutics*. 5ª ed. Boston: Lippincott; 1993. p. 20-30.
4. Arvouet-Grand A, Lejeune B, Bastide P, Pourrat A, Privat AM, Legret P. Propolis extract. I. Acute toxicity and determination of acute primary cutaneous irritation index. *Pharm Belg* 1993; 48: 165-70.
5. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.
6. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B. Decreased CD4/CD8 ratio in major type of recurrent aphthous ulcerations comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 75-9.
7. Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.
8. Bankova V, Christov R, Kujumgiev A, Marcucci MC, Popov S. Chemical composition and antibacterial activity of brazilian propolis. *Z Naturforsch* 1995; 50: 167-74.
9. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Olliex WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Gen Immunol* 2002; 3: 302-5.
10. Ben-Aryeh H, Malberger E, Guttman D. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphthous stomatitis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 746-52.
11. Benigni R, Capra C, Cattorini P. *Piante Medicinali. Chimica, Farmacologia e Terapia*. Milano: Inverni & Della Beffa; 1962. p.1186-97.
12. Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. *Les plantes dans la therapeutique moderne*. 2ª ed. Paris: Maloine; 1986. p. 363-4.
13. Borrelli F, Izzo AA. The Plant Kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res* 2000; 14: 581–91.
14. Bruneton J. *Elementos de fitoquímica y farmacognosia*. Zaragoza: Acribia; 1991. p. 190-9.

15. Bruning T, Vamvakas S, Makropoulos V, Birner G. Acute intoxication with trichloroethene: clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. *Toxicol Sci* 1998; 41: 157-65.
16. Buno IJ, Huff JC, Weslon WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4 and 5 but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 827-31.
17. Burruano F, Tortorici S. Major aphthous stomatitis (Sutton's disease): etiopathogenesis, histological and clinical aspects. *Minerva Stomatol* 2000; 49: 41-50.
18. Caglarirmak N. Biochemical and physical properties of some walnut genotypes (*Juglans regia* L.). *Nahrung* 2003; 47: 28-32.
19. Caillas A. Les produits de la ruche. Le miel, la cire, la propolis. 5^a ed. Paris: Bois d'Arcy; 1963.
20. Carranza FA. Periodontología Clínica. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1978.
21. Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatol* 1995; 44: 467-75.
22. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002; 50: 157-66.
23. Collawn SS, Boissy RE, Gamboa M, Vasconez LO. Ultrastructural study of the skin after facial chemical peels and the effect of moisturization on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1374-80.
24. Chen DC, Jin BW, Zhang XY. Therapeutic effects of rhubarb on gastrointestinal failure. *China Natl J New Gastroenterol* 1996; 2: 206-8.
25. Chen DC, Yang XY, Zhang XY, Chen XY. Protective effect of rhubarb on barrier of intestinal mucosa. *China Natl J New Gastroenterol* 1997; 3: 81-3.
26. David R, McBride S. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.
27. de Armas E, Sarracent Y, Marrero E, Fernandez O, Branford-White C. Efficacy of *Rhizophora mangle* aqueous bark extract (RMABE) in the treatment of aphthous ulcers: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1711-5.

28. De Jong-Van den Berg LT, Rutgers J, Cornelm MC. Thalidomide once more in the spotlight. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2509-12.
29. Derevitch A, Popesco AI, Popesco N. Considérations sur les qualités de l'extrait alcoolique de propolis. Disponible en: URL: <http://biogassendi.ifrance.com/dossierpropolis.htm>.
30. Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg* 2003; 25: 53-62.
31. Direction des opérations, Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail. Études et recherches / Guide technique, 8ème éd. Montréal : IRSST. (2005). T-06
32. Donadieu Y. La propolis. Paris: Ed. Maloine; 1979.
33. Donatsky O. A leukocyte migration study on the cell mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 227-34.
34. Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante. Primera parte. Tratamientos locales. *Rev Eur Odontoestomatol* 1997; 9: 313-20.
35. Duffy DM. Alpha hydroxy acids/trichloroacetic acids risk/benefit, strategies. A photographic review. *Dermatol Surg* 2004; 24: 181-91.
36. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432- 7.
37. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.
38. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-52.
39. Enta T. Dermacase. Recurrent aphthous stomatitis. *Can Fam Physician* 1994; 40: 444-8.
40. Erdemoglu N, Kupeli E, Yesilada E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *J Ethnopharmacol* 2003; 89: 123-9.
41. Esparza G, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.

42. Evans RI. Invasive cervical resorption: a periodontist's perspective. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000; 15: 327-30.
43. Fisher P, Ward A. Medicine in Europe: Complementary medicine in Europe. *Br Med J* 1994; 309: 107-11.
44. Foucher D. La própolis et son utilisation en pharmacie. [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Clermont-Ferrand Université; 1982.
45. Gallagher GT. Biología y patología de la mucosa oral. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 5ª ed. esp. Vol II. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 1369-1420.
46. Garcés JR, Llambí F. Patología de la mucosa oral. En: Umbert P, Llambí F, eds. *La formulación magistral en la dermatología actual*. Barcelona: Lab. Menarini S.A.; 1998. p. 159-68.
47. Gardelle D. Própolis, extraits et utilisations. [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Clermont-Ferrand Université; 1983.
48. Gebaraa EC, Pustiglioni AN, de Lima LA, Mayer MP. Própolis extract as an adjuvant to periodontal treatment. *Oral Health Prev Dent* 2003; 1: 29-35.
49. Ghodrathnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against citomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 12-5.
50. Goffin E, Pochet JM, Lejuste P. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. *Clin Nephrol* 1998; 50: 197-9.
51. Gomez Bezares P, Vázquez Doval FJ. Abordaje y tratamiento de las aftas bucales. *Terap APS* 1999; 6: 557-9.
52. Greer RO, Lindenmuth JE, Juárez T, Khandwala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 243-9.
53. Grinspan D. *Enfermedades de la boca*. Vol II. Reimpresión. Buenos Aires: Mundi; 1977. p. 1518-58.
54. Guarrera PM. Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). *Fitoterapia* 2005; 76: 1-25.
55. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.

56. Healy CM, Enobakhare B, Haskard DO. Raised levels of circulating VCAM-1 and circulating E-selectins in patients with recurrent oral ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26: 23-8.
57. Healy CM, Tornhill MH. Induction of adhesion molecules expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulcerations. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 5-11.
58. Heithersay GS. Invasive cervical resorption following trauma. *Aust Endod J* 1999; 25: 79-85.
59. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 63. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.
60. Ionita R, Sacalus A, Jivanescu M, Constantinescu I, Stanciu V, Bodnar C, Sacalus C. Experimentation of apiarian preparations for the direct and the indirect capping of the dental pulp. *Stomatologie* 1990; 37: 19-30.
61. Jiménez Y, Bagán JV, Milian M. Estomatitis aftosa recidivante del tipo menor: análisis clínico y determinación de sus deficiencias hemáticas a propósito de 60 casos. *Med Oral* 1996; 1: 11-4.
62. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
63. Katz J, Barak S, Shemer J. Recurrent aphthous stomatitis. *Harefuah* 1998; 134: 312-4.
64. Komatsu K, Nagayama Y, Tanaka K, Ling Y, Cal SQ, Omote T, Meselhy RM. Comparative study of chemical constituents of Rhubarb from different origins. *Chem Pharm Bull* 2006; 54: 1491-9.
65. Kopera D, Holubar K. Trichloroacetic acid in dermatology of 1911. *Int J Dermatol* 1998; 37: 205-6.
66. Laccourreye O, Fadlallah JP, Pages JC, Durand H, Brasnu D, Lowenstein W. Sutton's diseases periadenitis mucosa necrotica recurrens. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1995; 104: 301-4.
67. Lahlou M. Biological and pharmacological approaches to the screening and evaluation of natural products. *Therapie* 2003; 58: 535-9.

68. Landersberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppresor/inducer cells in patients with recurrent aphtous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205-208.
69. Lavie P. Du côté des chercheurs, les substances antibiotiques de la própolis. *Bull Tech Apic* 1980 ; 3 : 13-24.
70. Lavie P. Sur l'origine de la própolis. *Bull Tech Apic* 1975 ; 6 : 47-52.
71. Lotufo MA, Lemos-Junior CA, Shimizu MT, Cabral R, Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor apthous ulceration. *Cienc Odontol Bras* 2005; 8: 6-9.
72. MacCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral apthous stomatitis. A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-8.
73. Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. *J Nihon Univ Sch Dent* 1994; 36: 102-11.
74. Malmstrom M, Salo OP, Fyhrqist F. Immunogenetics markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 23-30.
75. Manesis DA. Thalidomide: an alternative therapy for treatment of apthous ulcers (canker sores). *Perspect* 1995; 7: 16-7.
76. Marchenay P. La própolis. Paris : Ed. Cuvier ; 1977.
77. Martin MP, Pileggi R. A quantitative analysis of Propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dent Traumatol* 2004; 20: 85-9.
78. Martínez Silvera G, Godoy G, Oña A, Falcon MA. Estudio preliminar de los efectos del própolis en el tratamiento de la gingivitis crónica y las úlceras bucales. *Rev Cubana Estomatol* 1988; 25: 36-43.
79. Matheus RW, Scully CM, Levers BG, Histlop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent apthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1987; 63: 189-91.
80. McBride DR. Management of apthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.
81. McPhail L. Topical and systemic therapy for recurrent apthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:301-7.

82. Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS. A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 796-8.
83. Murriay LN, Amedee RGJ. Recurrent aphthous stomatitis. *LA State Med Soc* 2000; 152: 10-4.
84. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 461–5
85. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Recurrent aphthous ulcerations and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.
86. Odell EW, Lim P, Bhargava R, Twitchen M. Comprehensive review of treatment for recurrent aphthous stomatitis. Disponible en: URL: <http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt1.htm> and [daphtrt2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt2.htm)
87. Ogura M, Jumamoto T, Morita M, Watanabe T. A case control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.
88. Paulo Filho W, Ribeiro JE, Pinto DS. Safety and efficacy of Eupatorium laevigatum paste as therapy for buccal aphthae: randomized, double-blind comparison with triamcinolone 0.1% orabase. *Adv Ther* 2000; 17: 272-81.
89. Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 309-12.
90. Pérez B, Guntiñas MV, González C. Evaluación de la respuesta inmune celular en niños con estomatitis aftosa recurrente. Jornada Provincial de Periodontología. 6 mayo 1999. Ciudad de La Habana, Cuba.
91. Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 472-6.
92. Porter SR, Hegarty A, Raliakatson F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.
93. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306–321.
94. Qadan F, Thewaini AJ, Ali DA, Afifi R, Elkhawad A, Matalka KZ. The antimicrobial activities of *Psidium guajava* and *Juglans regia* leaf extracts to acne-developing organisms. *Am J Chin Med* 2005; 33: 197-204.

95. Quintana-Díaz JC. Efectos del propóleo en los tratamientos quirúrgicos y las úlceras bucales. *Rev Cubana Estomatol* 1996; 33: 34-7.
96. Règlement sur la santé et la sécurité du travail [S-2.1, r.19.01]. Québec: Éditeur officiel du Québec, Canada; 2001.
97. Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T. Chohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 274-6.
98. Ress TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-53.
99. Riggio MP, Lennon A, Ghodrathnama F, Wray D. Lack of association between streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis: *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 26-32.
100. Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115: 848-52.
101. Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Av Odontoestomatol* 1994; 10: 421-6.
102. Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Gomez-Moreno G, Ceballos A. Anti-DNA antibodies and circulating immune complexes (C1q-IgG) in recurrent aphthous stomatitis. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1994; 37: 31-5.
103. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristic and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.
104. Roussel S, Courville P, Peron JM. Oral aphthae induced by nicorandil. Anatomopathological aspects. A propos of a case. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998; 99: 207-9.
105. Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *J Oral Sci* 2005; 47: 135-8.
106. Saller R, Bäeche S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2001; 8: 373-82.
107. Sanchez Artigas MS, Rosanes Gonzalez R, Garcia Alvarez J. Úlceras orales. *JANO EMC* 1999; 56: 61-7.

108. Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res* 2005; 19: 652-4.
109. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocytes subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175-81.
110. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
111. Scully C, Yap L, Boyle P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 31-4.
112. Scully C. Are viruses associated with aphthae and oral vesiculoerosive disorders? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 173-177.
113. Sharquie KE, Al-Tammimy SM, Al-Mashhadani S, Hayani RK, Al-Nuaimy AA. Lactic acid 5 percent mouthwash is an effective mode of therapy in treatment of recurrent aphthous ulcerations. *Dermatol Online J* 2006; 1012: 2.
114. Shen SL. Ulcerative lesions of the oral mucosa treated by propolis. *Chung Hua Kou Chiang Ko Tsa Chih* 1986; 21: 209-11.
115. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.
116. Ship L, Ship IL. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.
117. Sittig M. Handbook of toxic and hazardous chemicals. 3^a ed. New Jersey: Noyes Publications; 1991.
118. Steinberg D, Kaine G, Gedalia I. Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria. *Am J Dent* 1996; 9: 236-9.
119. Sze-Tao KWC, Schrimpf JE, Teuber SS, Roux KH, Sathe SK. Effects of processing and storage on walnut (*Juglans regia* L) tannins. *J Sci Food Agricol* 2001; 81: 1215-22.
120. Terner K, Javor T. The effect of PGF2 alpha on human and rat oral mucosa. *Int J Tissue React* 1993; 5: 279-84.
121. Tuzon B, Wolf R, Tuzon Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-60.

122. Van Hale HM, Rogers RS, Doyle JA, Schoroeter AL. Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 779-81.
123. Vicente M, Soria A, Mosquera A, Perez J, Lamus A, Castellano T. Inmuglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 538-40.
124. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000; 7: 1-6.
125. Wensten BL, van del Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53: 172-75.
126. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceutical. A handbook for practice on a scientific basis. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1994. p. 415-8.
127. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13.
128. Wright A, Ryan FP, Willingham SE. Food allergy or intolerance on severe recurrent aphthous ulcerations of the mouse. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.
129. Wright A, Ryan FP, Willingham SE. Food allergy or intolerance on severe recurrent aphthous ulcerations of the mouse. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.
130. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E. Serum cytokines, Interleukine-2 receptor and soluble ICAM-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-3.
131. Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/ stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.