

**ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE. CONDUCTA ODONTOLÓGICA****RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS. DENTIST BEHAVIOUR.***Recibido para publicación: 03-07-2006**Aprobado para publicación: 08/05/2007***Yuni J. Salinas M\* Ronald E. Millán I\* Juan C. León M\*\***

\*Od. Esp. en Periodoncia, Egresado de Universidad del Zulia Venezuela, Miembro de la Sociedad Venezolana de Periodoncia Capitulo Zuliano.

\*\*Od. Mag. Sct. en Administración del Sector Salud, Egresado de Universidad del Zulia Venezuela.

Se agradece a la Dra. Ligia Pérez por su colaboración en la realización, revisión y redacción de este trabajo

**Resumen**

En la cavidad bucal se pueden producir una variedad de enfermedades de diferente etiología, por ello es muy importante que el odontólogo las identifique y conozca las consecuencias que ocasiona si no se previenen o tratan a tiempo. Se funda como premisa que el cuidado periodontal es, en esencia, labor del odontólogo general y que éste no puede pasar por alto la responsabilidad de proveer atención a todos los pacientes. La incidencia excesivamente alta de los problemas periodontales entre las población, dificulta que un número reducido de especialistas los pueda enfrentar. Asimismo, el estrecho vínculo entre los tratamientos dentales restaurativos y los regimenes periodontales hace muy importante que el odontólogo general disponga de conocimientos a fondo sobre periodoncia. Entre las variedades de entidades patológicas con predilección con la cavidad bucal humana de presentación frecuente, están las ulceraciones bucales recidivantes, llamadas comúnmente aftas. Actualmente, la estomatitis aftosa recidivante, se reconoce como la enfermedad más común de la mucosa bucal conocida en el humano. Constituye una de las urgencias en Odontología es una forma de ulceración que se caracteriza por la aparición de una o más úlceras dolorosas con pérdida de la continuidad del epitelio, variable en forma, número y tamaño. Cura en pocos días, semanas o meses dependiendo de los factores de riesgo que la desencadenen. Los ataques pueden repetirse periódicamente. Es importante que el odontólogo, las identifique, así como las consecuencias que ocasiona si no se tratan a tiempo, así como las complicaciones. El propósito de este reporte es describir las diferentes presentaciones clínicas de dicha patología, su etiología, diagnósticos diferenciales y diferentes métodos de tratamiento, además de la interconsulta con diferentes áreas, para valorar sus complicaciones y cuidados postoperatorios. Para ello se realizó basado en los lineamientos de la investigación descriptiva documental, una revisión de la literatura nacional e internacional.

**Palabras Claves:** estomatitis aftosa recidivante, estomatitis aftosa recurrente, aftas, aftosis bucal.

**Abstract**

A variety of different etiologies pathologies can affect the oral cavity, due to this reason, dentists must be able to identify them and their consequences if they are not treated on time. It is primordial for the general practitioner dentists the periodontal care of their patients. Among the population the periodontal diseases are very common and only a reduced number of specialists can treat them. The close relation between restorative dental treatments and periodontal treatment procedures lead to the tendency that de general practitioner has enough knowledge in the periodontal field. Among the variety of pathologic entities that affect the oral mucosa, that presents as ulcer and are really recurrent is the aptsous stomatitis in its different types. Actually the recurrent aptsous stomatitis is recognized, as the most common oral mucosa disease at the human beings. It is considered one of the emergencies in dentistry, and appear as one or multiple, different shapes o sizes, painful ulceration, due to the lost of epithelium. They cure in days, weeks or month upon of its type and etiologic factor. Recurrences may be periodically. Dentist must be able to recognize and treat them. The purpose of this research is to describe the possible etiologic agents, clinical features and treatment of this disease and also to recommend the multidisciplinary attention to these patient. For this paper was made a study based on the lineaments of

the descriptive documental research, mainly with scientific bibliographic references literature national and international.

**Keywords:** recurrent aphthous stomatitis, aphthae, oral aphthosis

### Introducción

La estomatitis aftosa recidivante (EAR) son ulceraciones bucales recidivantes, llamadas comúnmente aftas. (1-3) Fue Hipócrates (460-370 AC) el que usó por primera vez el término aftas (del griego arder, quemar) en relación con enfermedades de la cavidad bucal. (4) La primera descripción clínica científica de la EAR fue publicada el 1898 por von Mikulicz y Kummel. (5-7) El Afta es una lesión muy antigua, cuya prevalencia se observa en casi todas las edades, en diferentes clases sociales, razas, sexo; en suma, es una lesión que se registra mundialmente y sus causas, en la actualidad, no están del todo definidas, por lo que se le considera multifactorial. (8-10) Actualmente, la EAR, se reconoce como la enfermedad más común de la mucosa bucal conocida en el humano constituyendo una de las urgencias en Odontología, la cual puede afectar a la mucosa bucal frecuente, se caracteriza por la aparición de una o más úlceras dolorosas con pérdida de la continuidad del epitelio, variable en forma, número y tamaño. (11-14) Cura en pocos días, semanas o meses dependiendo de los factores de riesgo que la desencadenen, los ataques pueden repetirse periódicamente. (15-16)

La ocurrencia de esta afección en general benigna es considerada elevada, aportando cifras de un 5-66% con una media de 20% de la población general, variando entre distintos tipos de población, aunque en algunos estudios se han encontrado una prevalencia mayor entre grupos de más elevado estándar socioeconómico y en mujeres especialmente en la menopausia. Aunque se presenta en ambos sexos, (20) las mujeres generalmente son más susceptibles que los hombres. Ninguna edad está exenta de ella, por lo general es más frecuente en jóvenes. Es más frecuente la lesión única, que puede aparecer aislada, pero los casos más graves, a menudo crónicos, con menor prevalencia, y que clínicamente corresponden a una aftosis recidivante, se dan en el curso de enfermedades sistémicas o de alteraciones que afectan especialmente al sistema inmunológico. Paradójicamente se ha descrito una mayor prevalencia en los países desarrollados, como Estados Unidos y Europa, donde las medidas higiénicas y la alimentación son más correctas. En cambio, parece que la prevalencia en América del Sur y en países árabes es menor. Es más frecuente en el periodo de edad que se sitúa entre los 20 y los 50 años, lo que promedia entre los 19-20 años y su presencia no guarda relación con la ubicación geográfica ni con la raza. (17-24) En los niños la estomatitis aftosa es también la forma más común de ulceración bucal, siendo más frecuente entre los 10-19 años de edad. (21,24,25)

### Etiología

Se ha dedicado una considerable atención en las investigaciones para aclarar las causas de la EAR, sin embargo, hasta el momento, no se ha descubierto su principal etiología (26-30) Posiblemente se deba a afecciones locales y sistémicas, factores genéticos, inmunológicos e infecciones microbianas. Las posibles causas de la estomatitis aftosa recidivante pueden ser: (31-58)

1. Factores locales y bucales: alergia al laurilsulfato sódico en el dentífrico, traumatismos, disfunción de la glándula salival.
2. Causas microbianas: Bacteriana: Streptococcus, Stafilococcus mutans, Treponema pallidum, la Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis y bacteroides gramnegativas anaeróbicas Viral: herpes 6 humano, herpes simple, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zóster. Especialmente en pacientes inmunodeprimidos Candida albicans, criptococcus, histoplasmosis, aspergillus y micormicosis.
3. Factores y enfermedades sistémicas: enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, neutropenia cíclica y autoinmune, infección por el VIH, síndrome de las úlceras bucales y genitales con inflamación del cartílago (MAGIC), síndrome de fiebre periódica, aftosis, faringitis, adenitis (PFAPA), síndrome de Reiter, estrés, lupus eritematoso sistémico, anormalidades hematológicas, influencias hormonales, enfermedad celíaca, colitis ulcerativa idiopática.
4. Enfermedades nutricionales y alérgicas: alergias a dentífricos, alergias alimentarias, déficit de ácido fólico, hierro, selenio y cinc, enteropatía sensible al gluten, déficit de vitaminas B1, B2, B6 y B12.
5. Factores genéticos: enfermedades inmunológicas, disfunción localizada de células T, citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente.

Paradójicamente el hábito de fumar parece ejercer un efecto protector sobre la aparición de las aftas. (59,60)

#### Características Clínicas

En el año 1969, se dividió en tres formas la enfermedad: úlceras aftosas menores (minor), úlceras aftosas mayores (maior) y úlceras aftosas herpetiformes. (11) Desde entonces se ha aceptado esta clasificación en Odontología y en Dermatología. (11-19,22-28,32)

- a. **Estomatitis aftosa recidivante tipo minor.** La presentación más común de la EAR es la minor de MiKulicz (1989). Se manifiesta como máculas que se ulceran, dolorosas, recurrentes, redondas u ovales, claramente definidas, pequeñas, con centros superficiales necróticos, márgenes elevados y halos eritematosos. Generalmente presentan un diámetro menor de 10 mm y una pseudomembrana blanco-grisácea, aunque también se describen como un grupo de úlceras amarillas y las precede una etapa prodrómica de escozor, quemazón o dolor en el sitio en que aparecerá la ulceración. Estas lesiones suelen ser varias y se curan a los 10-14 días y no dejan cicatrices. La localización más común es sobre la mucosa bucal no queratinizada de revestimiento (mucosa labial, palatina, bucal, y piso de boca). Las lesiones aparecen como úlceras únicas o múltiples, pero pueden ser distinguidas de otras enfermedades mucocutáneas basándose en su historia, localización, aspecto sano del tejido adyacente y en la carencia de rasgos sistémicos distintivos (61). (Figura 1)

**Figura 1: Estomatitis aftosa recidivante tipo minor en la cara interna derecha del labio inferior en paciente escolar que asiste a consulta**



- b.
- c. **Estomatitis aftosa recidivante tipo maior.** El tipo maior de Sutton (1911), de la EAR es denominado en ocasiones como enfermedad de Sutton, o periadenitis mucosa necrótica recidivante y es menos frecuente (18,61); sin embargo, es un cuadro más grave que la EAR minor (62,63). Las lesiones del tipo EAR maior son similares en aspecto a las de la EAR minor, por lo general son solitarias, de diámetros superiores a 10 mm de diámetro, más profundas e irregulares, a menudo dejan cicatriz y pueden durar semanas o meses. (62-63) Estas lesiones se presentan preferentemente en los labios, la lengua, el velo del paladar, y las fauces palatinas, y causa un importante dolor, así como disfagia. Se encuentra frecuentemente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, (18,61-63) quizás a causa de la amplificación del desequilibrio local inmune secundario a dicha enfermedad y suele iniciarse después de la pubertad. (62) (Figura 2)

**Figura 2: Estomatitis aftosa recidivante tipo maior en el carrillo izquierdo en paciente**

adulta que asiste a consulta



d.

e. **Estomatitis aftosa recidivante herpetiforme.** La forma menos frecuente de EAR, son las úlceras aftosas herpetiformes de Cooke (64), que afectan a un 5-10% de los pacientes con EAR (18,61). Las úlceras localizadas en múltiples y pequeños racimos de lesiones puntiformes con tendencia a la coalescencia (distribuidos como en las uvas), caracterizan a esta forma rara de la EAR, y ocurren en todas las zonas de la cavidad bucal. Tienden a ser pequeñas (de 2-3 mm) y numerosas (10-100 úlceras), pero pueden llegar a confluir produciendo lesiones irregulares en forma de placas mayores. Las lesiones duran de 7-30 días y forman cicatrices. Aunque estas lesiones son de carácter tipo herpes o herpetiforme, el virus del herpes simple (VHS) no puede ser cultivado a partir de las mismas (64). El diagnóstico diferencial ha de hacerse con el herpes recidivante. (65) Esta variante ocurre más a menudo en mujeres y durante el 3° milenio de su vida (61). (Figuras 3 y 4)



Figura 3: Estomatitis aftosa recidivante tipo herpetiforme en la cara interna del labio superior



Figura 4: Estomatitis aftosa recidivante tipo herpetiforme en vestibular en el sector anteroinferior (61)



Figura 5: Estomatitis aftosa recidivante (61)

### Diagnóstico

El Diagnóstico de la EAR, se establece habitualmente a partir de la presentación clínica (1-16,18-19,21-30), historia y la exclusión de otras enfermedades presentes, si se sospechan otras afecciones mucocutáneas bucales, puede ser necesaria la realización de una biopsia. (66-68)

Es importante diferenciar las úlceras aftosas de otras enfermedades mucocutáneas estomatológicas con manifestaciones ulcerativas (Cuadro1). Generalmente estas afecciones se pueden diferenciar por la localización de la lesión y/o por la presencia de un síntoma adicional. Las infecciones por el VHS pueden tener lesiones de aspecto similar; sin embargo, las infecciones primarias del VHS presentan un eritema difuso gingival y fiebre que precede a la aparición de las úlceras y vesículas de la mucosa bucal. Además, las lesiones del VHS recidivante se encuentran principalmente sobre la mucosa queratinizada fija, como el paladar duro o la zona gingival. Las úlceras de la EAR no se ven precedidas por fiebre o vesículas, y se producen casi en exclusiva sobre la mucosa bucal libre, como la mucosa labial y bucal, la lengua y el paladar blando. (68-71) (Figura 3)

### Cuadro 1

[ [HAGA CLICK AQUÍ PARA VER LA TABLA](#) ]

Fuente: Adaptado de Farquharson A y col. (66), Storck, C (67) y Ortiz AP y col. (68)

Las lesiones aftosas recidivantes se pueden diferenciar de las infecciones del virus varicela zóster (VVZ) basándose en la presentación clínica (las lesiones del VVZ tienen una distribución unilateral extra e intrabucal siguiendo el trayecto del nervio trigémino) y los síntomas (la infección por el VVZ presenta un prodromo de dolor y quemazón previo a la lesión eruptiva). También deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de la EAR, cuando aparecen los síntomas iniciales, las infecciones bucales de origen viral menos frecuentes como la herpangina y la enfermedad de las manos, los pies y la boca. Sin embargo, las úlceras bucales relacionadas con el virus *Coxsackie* se presentan con otros síntomas, como bajo grado de fiebre o malestar, y se resolverán al cabo de 1 o 2 semanas. (68-71) El eritema multiforme se presenta con úlceras bucales dolorosas, pero, a diferencia de la EAR, sus lesiones se producen sobre ambas mucosas, la libre y la fija, y frecuentemente se asocia a costras de los labios con máculas y pápulas de la piel. Se recomienda para estos pacientes realizar biopsias. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con liquen plano bucal presentan lesiones ulcerativas, que ocurren primariamente en la mucosa bucal. (68-71) Sin embargo, secundariamente, zonas sobre el paladar duro y gingival distinguirán al liquen plano bucal de la EAR. Además, el liquen plano bucal no es siempre doloroso, mientras que el dolor es generalmente la principal manifestación de la EAR. Las lesiones bucales vesiculoampollosas que tienden a romperse en horas, y dan lugar a ulceraciones o erosiones dolorosas son características del pénfigo cicatrizal y del pénfigo vulgar. (68-71) Estas lesiones pueden producirse sobre ambas mucosas bucales, fijas y libres, y una biopsia revelará un patrón histomorfológico característico. (66-68)

### Interconsultas

Diversas alteraciones sistémicas se asocian con la EAR, y pueden no ser diagnosticadas o serlo erróneamente (72-77), lo que conduce a un retraso para llevar a cabo un tratamiento efectivo. Por tanto, en el paciente con brotes de lesiones de la EAR, o con persistencia de la EAR menor o mayor, debe tenerse en cuenta la existencia de una enfermedad sistémica subyacente. Dependiendo de los signos y síntomas de la enfermedad, se recomienda consultar a uno o varios especialistas clínicos. (1-2,8-12,16,21,25-30,42,44,46,48,67,72,78-80)

- a. **Dermatología.** El paciente con EAR *minor o maior* crónica o con lesiones resistentes al tratamiento primario o secundario pueden necesitar medicación inmunosupresora a un prolongado plazo. Estos pacientes requieren una revisión habitual para realizar un control hematológico, renal, hepático, neurológico y de salud bucal, órganos que pueden llegar a verse afectados secundariamente por la medicación. Médicos especialistas en dermatología, así como en medicina interna, reumatología y endocrinología pueden asistir a los profesionales de la salud bucal en el seguimiento de estos pacientes. (8-12,32,36-39,44-45,59-60,72)
- b. **Otorrinolaringología (oído, nariz y garganta).** El diagnóstico diferencial de la EAR incluye enfermedades como las infecciones (por ejemplo, herpangina), vesículo-ampollosas (pénfigo), ulcerativas (enfermedad de Crohn) y autoinmunes (eritema multiforme), lo que puede también implicar a la faringe bucal, a la laringe y al esófago. El paciente con dolor u obstrucción parcial en la garganta, disfagia o algún otro problema laríngeo o esofágico debe ser remitido a un otorrinolaringólogo para la realización de una laringoscopia directa. (8-10,12,36-39,41,44-45,60,72)
- c. **Gastroenterología.** Las lesiones aftosas pueden asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Las lesiones ulcerosas aftosas, a menudo, preceden o coexisten con los síntomas intestinales. Por tanto, puede ser necesaria la realización de un examen endoscópico gastrointestinal para obtener un diagnóstico definitivo. (8-10,12,28,36-39,44-45,60,72)
- d. **Oftalmología.** Si se sospecha la existencia de una enfermedad de Behcet, o un síndrome de Reiter, debe llevarse a cabo un examen oftalmológico básico. La enfermedad de Behcet se asocia con aftas bucales y genitales e inflamación ocular (uveítis o iritis); sin embargo, el diagnóstico de esta enfermedad es raro sin la presencia de las úlceras bucales. El diagnóstico de la enfermedad de Behcet no debe ser realizado prematuramente, porque el pronóstico puede ser grave y el tratamiento puede ser tóxico. Las lesiones bucales, frecuentemente con ulceración, se producen en el 10% de los casos de síndrome de Reiter en el que la artritis, la conjuntivitis y la uretritis son los síntomas clásicos. La iritis y la uveítis pueden también ocurrir en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. (8-10,12,36,39-40,44-45,47,60,72)
- e. **Enfermedades infecciosas.** Las lesiones bucales de la EAR se producen con frecuencia en pacientes positivos para el VIH y en pacientes afectados de sida (47,85), y diferentes lesiones intrabucales coinciden en las personas infectadas por el VIH si se asocian con inmunodepresión grave y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (85). Las enfermedades infecciosas que dan lugar a aftas bucales (VIH) y otras infecciones virales (VHS, VVZ o virus Cocksackie), que están incluidas en el diagnóstico diferencial de la EAR, pueden requerir un tratamiento concomitante proporcionado por especialistas en enfermedades infecciosas. (8-10,12,25-27,34-36,39,41,43-45,60,65,72,81)
- f. **Alergología.** Las reacciones bucales de hipersensibilidad (por ejemplo, a alimentos, gomas, mentas, materiales dentales, metales y fármacos) pueden causar cambios en la mucosa bucal y reacciones alérgicas, como la enteropatía al gluten, pueden producir aftas bucales. Si se sospechan una alergia o una reacción de hipersensibilidad, el paciente debe ser remitido a un alergólogo. (8-10,12,36,39,44-45,60,72)
- g. **Medicina interna/hematología.** Se debe realizar periódicamente un recuento sanguíneo completo en los pacientes con EAR con signos y síntomas de malabsorción o deficiencias nutritivas; deben evaluarse las concentraciones de ferritina sérica, ácido fólico, y vitamina B12 para descartar las deficiencias de las mismas. Los especialistas en medicina interna o hematología pueden ayudar en el diagnóstico y/o en el tratamiento de estos pacientes. (8-10,12,31,36,39,42,44-46,48-58,60,72)

#### Tratamiento

El tratamiento de la EAR tiene 4 metas principales, la relativa importancia y prioridad de cada una depende de la gravedad de la enfermedad (82-94):

1. Tratamiento de la úlcera (promover la curación y reducir la duración); (82-83)
2. Tratamiento del dolor (reducir la morbilidad y aumentar la función); (82-83,88,90-94)
3. Tratamiento nutricional (asegurar una adecuada alimentación, así como el aporte de líquidos). (84-88)
4. Control de la enfermedad (prevenir la recidiva o disminuir su frecuencia). (88-94)

#### Inicio del tratamiento farmacológico

Numerosos pacientes con EAR experimentan diversos episodios al año en los que las lesiones se curan en un período comprendido entre 5-10 días.

Estos pacientes pueden requerir sólo tratamiento paliativo del dolor. Sin embargo, el paciente que experimenta múltiples episodios cada mes, y/o presenta síntomas de dolor intenso y dificultad para las funciones del sistema estomacal (hablar, comer, beber, masticar y deglutir), debería ser considerado para un tratamiento farmacológico más amplio como el siguiente: (1-16,18-19,21-24,26-30,32,35,43,61,63,65-67,72-96)

Protectores de mucosa:

- Carboximetilcelulosa. (Orabase)
- Aceite Ozonizado (Oleozon®)
- Bálsamo de Shostakovky.
- Crema de Aloe.

Esteroides tópicos:

Hydrocortisona sódica succinato 2.5 mg (Corlan)

Triamcinolona 0.1% en carboxymethylcellulose (Adcortyl en Orabase)

Betamethason (Betnesol) (90)

Aerosoles:

Beclomethasone dipropionate (Beconase spray)

Colutorios Antisépticos: (82,89)

- Benzidamine.
- Gluconato de Chlorhexidina.
- Pasta de carboximetilcelulosa. (Orabase)

Drogas sistémicas: (63,83,90)

Colchicine 500. (91)

Prednisolone. (90)

Inmunomoduladores:

Levamisol. (92)

Talidomida. (43,81)

Amlexanox 5%.

Factor de transferencia:

Glicofosfopeptical o Inmunoferrón. (93)

Azothiaprine.

#### Elección de los fármacos

A. *Primera línea de tratamiento*

**Geles tópicos, cremas y ungüentos.** En el tratamiento primario de la EAR se utilizan agentes antiinflamatorios



tópicos. El problema con los geles, las cremas y los ungüentos tópicos, sin embargo, es establecer el aporte efectivo del fármaco, porque las sustancias aplicadas en la superficie de la mucosa inevitablemente se eliminan al ser frotadas o enjuagadas. Este problema se soluciona con el uso tópico de corticoides potentes que, cuando se mezclan con adherentes mucosos (por ejemplo Orabase, Bristol-Myers Squibb; isobutil cianoacrilato o IsoDent, Ellman International) son efectivos a pesar del tiempo de contacto limitado. Los glucocorticoides tópicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EAR son la fluocinolonas, la triamcinolona y el clobetasol. Otra crema tópica con propiedades antiinflamatorias y antialérgicas es el amilexanox al 5%, que ha demostrado su seguridad clínica y su eficacia en diversos excipientes controlados en estudios clínicos multicéntricos. La aplicación de la pomada directamente sobre la úlcera, cuatro veces al día, da como resultado una mejor resolución del dolor y la curación de las úlceras con efectos adversos mínimos (97).

Hay otros fármacos tópicos utilizados con resultados de investigación alentadores, aunque se requieren más investigaciones para establecer un funcionamiento seguro y los datos sobre su eficacia. La prostaglandina E2 puede tener una actividad profiláctica útil y el interferón alfa humano bucal puede ayudar a la remisión de la úlcera. Se han publicado datos sobre un único tratamiento tópico con doximicina-cianocrilato para aliviar la intensidad del dolor durante 6 días después de un periodo de latencia de un día. Una película de hidroxipropilcelulosa, o Zilactin (Zila Pharmaceuticals), es un fármaco tópico con propiedades de adherencia mucosa que puede proteger la úlcera existente y proporcionar alivio del dolor (97).

**Enjuagues tópicos.** Los enjuagues tópicos también pueden proporcionar un alivio efectivo de los síntomas en las úlceras aftosas de tipo menor. Estos enjuagues pueden ser utilizados solos o en combinación con otros fármacos tópicos. Con estos enjuagues se puede observar durante el tratamiento una disminución en la gravedad o en el número de úlceras; sin embargo, ninguno proporciona una prevención o una curación. El sucralfato, que actúa localmente por fijación a las proteínas en la base de la úlcera, proporcionando una cobertura de protección, puede ser útil para la mejoría del dolor del tipo menor de la EAR. El elixir de dexametasona (0,5 mg/ml), utilizado como un enjuague de cavidad bucal o de garganta, puede ser de ayuda para las úlceras múltiples tipo menor, maior o herpetiforme, que son difíciles de tratar con geles tópicos. La tetraciclina puede reducir la duración, el tamaño y el dolor de la úlcera a causa de su facultad para reducir la actividad de la colagenasa. Los pacientes deben ser enseñados a realizar enjuagues durante más de 5 min y expeler varias veces al día. Se ha referido que otros enjuagues bucales, como el gluconato de clorhexidina, el clorhidrato de bencidamina, Listerine® (Warner-Lambert), triclosán (Eamest John Group), hidrocortisona acuosa y suspensión acuosa de triamcinolona, proporcionan algún tipo de alivio. Sin embargo, son necesarios estudios clínicos de investigación para establecer resultados definitivos sobre estos tipos de enjuagues tópicos. (97)

**Tratamiento de las deficiencias nutritivas y hematológicas.** Se ha referido que las deficiencias de vitamina B se asocian con la EAR y pueden, en ocasiones, ser la causa primaria de la EAR. También se han asociado el déficit de Zinc, ácido fólico, hierro y selenio con las úlceras de tipo EAR. Estos estados de deficiencia pueden influir negativamente sobre el sistema inmune, lo que puede explicar, en parte, su posible conexión con la EAR. Independientemente de la etiología, el tratamiento sustitutivo está justificado al identificar una deficiencia (84-88,97).

**Evitar la alergia causada por los alimentos.** La sensibilidad alimentaria y las alergias a otras sustancias deberían considerarse como un factor etiológico en pacientes hematológicamente normales con úlceras bucales recidivantes. Por ejemplo, la enteropatía frente al gluten puede ser un factor causal en la EAR, y en algunos estudios se ha publicado que la retirada del mismo de la dieta ayuda a eliminar las úlceras aftosas, pero esto no se ha observado en otras publicaciones. Un mecanismo potencial etiológico de la EAR es de tipo hipersensibilidad retardada, o de respuesta de mediación celular a un estímulo antigénico. Por tanto, cualquier elemento (alimento, bebida, fármaco, dentífrico, chicle, menta) que se ponga en contacto con la mucosa bucal debe ser considerado y evaluado como un potencial agente causal. Se ha publicado en diversos estudios que el lauril-sulfato sódico (LSS), un detergente frecuentemente utilizado en los dentífricos, aumenta las tasas de recidiva de la EAR. Este efecto puede estar relacionado con la desestabilización de las membranas celulares por el LSS y su capacidad desnaturalizante, que aumenta la permeabilidad de la mucosa bucal y puede causar una descamación epitelial de los tejidos blandos bucales. Los pacientes con reacciones adversas relacionadas con el LSS deben utilizar dentífricos que no lo contengan (por ejemplo, dentífrico Biotene antibacteriano boca-seca, Laclede Inc.; Rembrandt dentífrico blanco para prevención de aftas, Den-Mat). (97)

**Otras opciones de tratamiento.** Otras opciones de tratamiento son convertir la úlcera en una herida (44) con el uso de cauterización química, electrocauterización o láser. Se ha sugerido la utilización de los ultrasonidos porque proporcionan un efecto beneficioso en la EAR. El control del estrés, la relajación y el entrenamiento en la creación de imágenes son algunas opciones terapéuticas adicionales que han demostrado algunos beneficios clínicos. A la inversa, no se han establecido asociaciones entre la EAR y el periodo menstrual, el embarazo o la menopausia, y no existen datos consistentes que sugieran que las hormonas ováricas puedan utilizarse como una modalidad terapéutica eficaz. (97)

**Tratamiento de la enfermedad sistémica subyacente.** Diversas alteraciones sistémicas se han asociado con la



EAR, y la identificación y el tratamiento de estas afecciones es un importante paso en el tratamiento de la enfermedad. Las úlceras aftosas bucales pueden ser el primer signo clínico de una alteración sistémica, lo que hace que el juicio clínico sea difícil. El tratamiento de numerosas enfermedades sistémicas incluyendo la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Behcet, la neutropenia cíclica, un síndrome de fiebre periódica que se asemeja a la neutropenia cíclica humana, la neutropenia autoinmune, la anemia pernicioso, el lupus eritematoso sistémico, la infección por el VIH, el síndrome de fiebre periódica, aftosas, faringitis y adenitis, y el síndrome con úlceras genitales y bucales e inflamación del cartilago se ha asociado con la mejoría de las lesiones de la EAR. Un tratamiento sistémico efectivo consigue, generalmente, la resolución de los síntomas bucales; los cuidados multidisciplinarios están recomendados en los pacientes con manifestaciones bucales y afecciones sistémicas. (97)

B. *Segunda línea de tratamiento*

En los pacientes cuyos síntomas no se alivian con la primera línea de tratamiento o cuyos signos y síntomas justifican una modalidad de tratamiento más agresiva, la prednisona debe ser considerada. Es un agente antiinflamatorio e inmunodepresor que puede utilizarse en combinación con geles tópicos y enjuagues. El tratamiento sistémico con prednisona debe iniciarse en una única dosis de 1,0 mg/kg al día y debe ser reducida después de 1-2 semanas. El uso de la prednisona presenta efectos colaterales potencialmente importantes, entre los que se incluyen insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, hirsutismo, dolores articulares y glaucoma. Sin embargo, diversos estudios han encontrado que la importancia de los efectos colaterales no es importante, especialmente cuando la prednisona se combina con la azatioprina y no se utiliza durante períodos largos de tiempo en el tratamiento de la EAR. La mayoría de los efectos adversos de los fármacos se relacionan con el tratamiento realizado durante más de 2 semanas y puede ser minimizado reduciendo las dosis de la medicación. Cuando sea apropiado, el tratamiento a días alternos y la toma de prednisona en una única dosis por la mañana ayudarán a reducir las complicaciones relacionadas con la medicación. El importante potencial de los efectos colaterales de la azatioprina incluye trombocitopenia, leucopenia, infecciones secundarias, anemia, náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, y enfermedades linforreticulares y otras enfermedades malignas después de tratamientos de duración prolongada. La seguridad y la eficacia en relación con el medicamento se han demostrado cuando la azatioprina se toma con una dosis inicial de 50,0 mg al día durante una semana y posteriormente se incrementa la dosis a no más de 2,5 mg/kg al día con monitorización cuidadosa de un recuento celular de sangre completo y recuento plaquetario. La azatioprina, utilizada sola en forma tópica o sistémicamente con dexametasona tópica, ha sido también referenciada por resolver las lesiones de la EAR. (97)

C. *Tercera línea de tratamiento*

La talidomida, un inhibidor del factor alfa de necrosis tumoral, ha demostrado ser un tratamiento efectivo en la EAR grave, a pesar de causar potenciales efectos secundarios. La terapia con talidomida ha sido estudiada con mayor profundidad en pacientes positivos para el VIH. Un estudio publicó que pacientes infectados por el VIH con EAR experimentaron una significativa mejoría, el dolor disminuyó y se incrementó la capacidad para comer después de un tratamiento de 4 semanas de 200 mg diarios de talidomida cuando se comparó con el placebo. Sin embargo, la dosis fue reducida o completamente interrumpida en aproximadamente un 20% de los pacientes a causa de la toxicidad por ejemplo, erupción cutánea, somnolencia o neuropatía periférica sensitiva (97)

El tratamiento inicial en los dos tipos de pacientes, positivos o negativos para el VIH, debe ser de 100-200 mg diarios de talidomida, que dependen de la gravedad de las lesiones y de la tolerancia de los pacientes. Una vez alcanzada la remisión, el tratamiento debe ser interrumpido hasta la recurrencia de las úlceras. Si se produce una recidiva, debe repetirse el régimen inicial hasta la remisión, y posteriormente debe ser tratado con una dosis de mantenimiento de 50-100 mg diarios ó 50 mg a días alternos. La dosis de mantenimiento debe ser reducida tanto como sea posible para minimizar los efectos colaterales. Deben tomarse precauciones estrictas en las mujeres en edad de procreación, a causa de la establecida capacidad teratógena de la talidomida. (97)

El levamisol (150 mg diarios), un fármaco inmunoterapéutico, también puede ser un efectivo tratamiento para la EAR. Un reciente estudio abierto y varios estudios aleatorizados y doble ciego han publicado una reducción significativa del dolor, así como del número y de la duración de las aftas y de la frecuencia de los episodios después de un tratamiento de levamisol. Sin embargo, al menos tres estudios similares no han referido diferencias significativas en los síntomas entre el tratamiento y los grupos placebo (97).

Diversos fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, incluida la colchicina, la ciclosporina, la pentoxifilina, la azelastina y la dapsona, han demostrado poseer alguna efectividad en el tratamiento de la EAR en estudios de casos y en pruebas abiertas. Se ha publicado que la lisina, un aminoácido requerido para la síntesis de proteínas, poseía una profilaxis efectiva y características cicatrizales. La mayor parte de estos fármacos requieren de la realización de nuevas investigaciones para demostrar un uso electivo y seguro en los pacientes con EAR. (97)

### **Tratamiento complementario**

El tratamiento de soporte para las lesiones persistentes y dolorosas de la EAR incluye analgésicos tópicos, líquidos y proteínas, vitaminas y suplementos minerales. Para muchos individuos, las lesiones aftosas dolorosas impiden la masticación y la deglución y, por tanto, los pacientes deben ser estimulados para mantener la ingestión líquida y nutricional. Suplementos

dietéticos, como Ensure (Abbot Laboratorios) o Sustacal (Mead Jonson Nutritionals), pueden estar indicados en los casos graves. Los alimentos y las bebidas que exacerban el dolor deben evitarse: alimentos ácidos, alimentos crujientes, duros y difíciles de masticar; alimentos picantes y salados; frutas y líquidos cítricos, y bebidas alcohólicas. (97) Los anestésicos tópicos se utilizan de forma amplia en el tratamiento de los dolorosos síntomas de la EAR. Las molestias bucales pueden ser aliviadas con los anestésicos bucales, como el clorhidrato de lidocaína viscosa al 2% (Xylocaine, Astra), el elixir de difenhidramina (Benadryl, Parke-Davis), el hidrocloreto de diclonina (Dyclone, Astra), y el sucralfato (Carafate, Hoechst-Marion-Roussel) (97)

Actualmente algunos estudios (98-103) utilizan como medicina alternativa tratamientos con preparados entre los cuales está el uso de: **Fitoterapia** (98): Colutorios con Caléndula, Llantén mayor, Manzanilla o Romerillo 3 veces al día. Aplicar en las lesiones crema de Manzanilla, crema de Llantén mayor, Aloe crema (25% ó 50%) o frotar el cristal de la Sábila 3 veces al día. **Acupuntura** (98): Ig-4, Vg-26, Vg-20, Vc-24, Vc-12, Id-18, **Digitopuntura** (98): puede ser aplicada en los mismos puntos de acupuntura con fuerte presión. **Auriculopuntura** (98): Analgesia dental superior o inferior, ansiolítico, shenmen, estómago, bazo, páncreas, boca y lengua. **Propóleos** (98): Después de limpiar el área afectada con agua destilada, aplicar tintura de propóleos al 5%, 2 ó 3 veces al día durante 7 días o indicar en forma de colutorios antes de las comidas (por su poder anestésico) disolviendo el propóleos en agua destilada. **Miel** (98): Previa limpieza de la zona con agua destilada aplicar sobre la lesión 2 ó 3 veces al día por 7 días. Puede utilizarse combinada con tintura de propóleos al 5% o Sábila. **Homeopatía** (99,100): De acuerdo a la individualidad de cada paciente se pueden indicar los siguientes medicamentos: Ignatia, Natrum muriaticum, Arsenicum album, Bórax, Mercurius solubilis, Mercurius cyanatus, Mercurius cirrosivo, Ácido nítrico, **Láserterapia** (101-103), **Ozonoterapia**,

### Conclusión

La EAR son úlceras que aparecen sobre cualquier superficie mucosa de la cavidad bucal, de etiología multifactorial, la ulceración puede seguir a un pequeño trauma como puede ser un golpe o un roce con el cepillo dental. En algunos casos al tratar las deficiencias vitamínicas y anémicas se curará las aftas, éstas suelen debutar con aftas recurrentes de tamaño y profundidad variables. La neutropenia va a causar EAR que, más que recurrentes, serán crónicas. Existen numerosos tratamientos para las EAR lo cual quiere sugiere que el efecto es variable. Cuando se implementa el tratamiento para el alivio de la entidad, conviene informarle al paciente lo siguiente:

1. La EAR es un trastorno muy corriente que afecta alguna vez hasta el 25% de la población.
2. Las posibles enfermedades subyacentes han sido excluidas.
3. No constituye una enfermedad seria aunque si una molestia.
4. Las úlceras no son malignas ni contagiosas.
5. Los niños pueden tener EAR, pero no son hereditarias.

Conjuntamente deberemos hacer las siguientes recomendaciones:

1. Evitar comidas o bebidas picantes y/o ácidas y bebidas carbónicas.
2. Evitar alimentos que produzcan aristas como papas fritas, cambur.
3. Evitar el estrés dentro de lo posible.

El tratamiento farmacológico se basa en medicación tópica (anestésicos locales, antiinflamatorios, diferentes colutorios, tetraciclinas, ciclosporina, aftil ®, prostaglandina E<sub>2</sub> y Aftamicina ®) y sistémica (corticosteroides, colchicina, azelastine, Interferón, talidomida y derivados de methylxathine).

Además de los medicamentos, se han evaluado y publicado diversas modalidades de tratamiento de las deficiencias nutritivas y de las alteraciones sistémicas según su eficacia en la EAR, con un éxito variable. La mejor elección terapéutica debería centrarse en la meta primaria de tratamiento, basada en la intensidad de la enfermedad. Debe ser apoyada por los datos científicos, y debería tener un alto índice terapéutico con pocos o tolerables efectos colaterales.

Debe tenerse particular cuidado en niños, sobre todo en los de poca edad por el peligro potencial que representa para su estado nutricional y de hidratación. En los niños menores de seis años generalmente se dificulta el uso de enjuagues bucales. Los preparados de tetraciclina deben evitarse antes de los doce años de edad. Se recomienda el uso de analgésicos locales para garantizar el bienestar físico y alivio del dolor de manera tal que pueda restablecerse cuanto antes una adecuada

alimentación. Asimismo el empleo de corticoesteroides debe siempre considerarse cuidadosamente cuando se trata de niños pequeños.

#### Referencias

1. Esparza G; López-Arguello C: Estomatitis Aftosa Recidivante. Revisión y puesta al día, Medicina Oral # 3, 18-35, 1998 En: <http://www.medicinaoral.com/revista/revista8/revista8.htm>
2. American Academy Of Otolaryngology-Head And Neck Surgery. Herpes Labial, Fuego en los labios y Ulceras en la boca, Traducción Dr. Raúl Pitashny; feb-2001,citado 20 octubre 2005 Disponible en [www.icop.com.ar](http://www.icop.com.ar)
3. Akintoke SO; Greenberg MS Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am; 49(1):31-47, vii-viii, 2005 Jan.
4. Beers MH; Berkow R: El Manual Merck. Décima Edición, Ediciones Harcourt España, Madrid, 1999.
5. Biblioteca Nacional De EE.UU. Aftas dolorosas. (online) Citado 20 octubre 2005 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000998.htm>
6. Buena Salud. Aftas: Un incendio en la Boca. online Citado 20 de octubre 2005 En <http://www.buenasalud.com/lib/ShowDoc.cfm?>
7. Clínica Dental Euroden: Aftas Bucales (online) Citado 20 octubre 2005. En <http://www.clinicaeuroden.com/aftas-bucales.htm>
8. Morales Salas M; Ventura Díaz J. Estomatitis Aftosa Recidivante. Rev Medicina General Vol 25 Junio-2000 España 20 Octubre 2005 En: <http://www.semg.es/revista/junio2000/549-551.pdf>
9. University Of Maryland Medical Center: Aftas Oral (online) 20 octubre 2005 En: [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/000966.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/000966.htm)
10. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). Clin Evid. 2005 Jun; (13):1687-94.
11. Cooke B.E: Recurrent oral ulceration. British Journal Dermatology 1969 (81)159.
12. Murriay LN; Amedee RGJ: Recurrent Aftous Stomatitis. La State Med Soc.2000 Jan; 152 (1):10-4.
13. Aftas: un incendio en la boca. Humanizar Nº 39 Marzo - Abril de 2004
14. Evidencia Clínica. Aftas. Concisa 2004; 3:340-341.
15. Riera S: Esas molestas aftas bucales. Publicado: 209 18/11/2004. en Page Title.htm
16. Pacho Saavedra J A y Piñol Jimenez F N. Estomatitis aftosa recurrente: Actualización. Rev Cubana Estomatol, ene.-abr. 2005, vol.42, no.1, p.0-0. ISSN 0034-7507.
17. Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 Nov-Dec; 10(5):376-87.
18. Bascones-Martínez A, Figuero-Ruiz E, Esparza-Gómez GC. Oral ulcers Med Clin Barcelona. 2005 Oct 29; 125(15):590-7.
19. Stoopler ET, Sollectio TP. Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner. N Y State Dent J. 2003 Feb; 69 (2):27-9.

20. Jiménez Palacios C, Henning Valdez M, Kleiner Einhorn S, Tovar Mattar R, Campos E: Levantamiento epidemiológico de las lesiones bucales presentes en la población atendida en el servicio odontológico del hospital Eudoro González de la población de Carayaca en el Estado Vargas durante el periodo septiembre 1998 - agosto 1999 Acta odontol. Venezu v.39 n.1 Caracas ene. 2001
21. Varela Morales M: Problemas bucodentales en Pediatría. Madrid, Ergon, 2000.
22. Berini L, Garatea J, Gay C: La infección odontogénica. En: Gay C, Berini L. Cirugía Bucal. 1ª edición. Madrid, Ergon, 2000, 125-150.
23. Uribarri Zarranz FG. Álvarez Calatayud E, Claver Ruiz E: Urgencias bucodentales. En atención Odontoestomatológica. Madrid. Avances científicos 2005
24. Riena Ras P, Ras Monteón R M. Estomatitis Aftosa: una consulta frecuente en atención primaria. Semergen 2000; 26 (4): 186-191.
25. Urbina A., Renée E. Estudio epidemiológico de pacientes con lesiones bucales que acuden a la consulta pediátrica del servicio de medicina estomatológica, de la Facultad de Odontología. U.C.V. Periodo 1.992 - 1.997. Venezuela, 1.999.
26. Greenberg MS, Pinto A. Etiology and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. Curr Infect Dis Rep. 2003 Jun; 5(3):194-198.
27. Pérez Borrego A. Estomatitis Aftosa Recurrente. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2003; 2 (6). Artículo 3.
28. Field EA, Allan R B. Review article: oral ulceration. A etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Nov 15; 18(10):949-62.
29. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. Gen Dent. 2002 Mar-Apr; 50(2): 157-66.
30. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int. 2000 Feb; 31(2):95-112.
31. Sun A, Chia JS, Chiang CP. Increased proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and T cells to Streptococcus mutans and glucosyltransferase D antigens in the exacerbation stage of recurrent aphthous ulcerations. J Formos Med Assoc. 2002 Aug; 101(8):560-6.
32. Bruce AJ, Rogers RS . Acute oral ulcers. Dermatol Clin. 2003 Jan; 21 (1): 1-15.
33. Katz, J., Chaushu, G., Peretz, B. Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis-two distinct entities? Community Dent Oral Epidemiol. 2001 Aug; 29(4):260-3.
34. Glick M. Clinical aspects of recurrent oral herpes simplex virus infection. Compend Contin Educ Dent. 2002 Jul; 23(7 Suppl 2):4-8
35. Birek C. Herpesvirus-induced diseases: oral manifestations and current treatment options. J Calif Dent Assoc. 2000 Dec; 28(12):911-21.
36. Sun, A., Hsieh, R.P., Chu, C.T., Wang, J.T., Liu, B.Y., Chiang, C.P. Some specific human leukocyte antigen (HLA)-DR/DQ haplotypes are more important than individual HLA-DR and -DQ phenotypes for the development of mucocutaneous type of Behcet's disease and for disease shift from recurrent aphthous stomatitis to mucocutaneous type of Behcet's disease. J Oral Pathol Med. 2001Aug; 30 (7):402-7
37. Sanchez AR, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Oral ulcerations are associated with the loss of

- response to infliximab in Crohn's disease. *J Oral Pathol Med.* 2005 Jan; 34(1):53-5.
38. Stavropoulos F, Katz J, Guelmann M, Bimstein E. Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: a case report. *Pediatr Dent.* 2004 Jul-Aug; 26(4):355-8.
  39. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2001 May; 30(5):275-80.
  40. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behcet's disease. *Dermatol Clin.* 2003 Jan; 21(1):41-8.
  41. Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R. AIDS and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2005 Jul-Aug; 71(4):517-20. Epub 2005 Dec 15.
  42. Chiappelli F, Alwan J, Prolo P, Christensen R, Fiala M, Cajulis OS, Bernard G. Neuro-immunity in stress-related oral ulcerations: a fractal analysis. *Front Biosci.* 2005 Sep 1; 10: 3034-41.
  43. Shetty K. Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports. *Spec Care Dentist.* 2005 Sep-Oct; 25(5):236-41.
  44. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Oct; 94(4):474-8.
  45. Nowak M, Dziechciarz P, Dwilewicz-Trojaczek J. The frequency of celiac disease occurrence in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS) preliminary report *Wiad Lek.* 2002; 55(9-10):542-6.
  46. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002 Dec; 33(4):872-7.
  47. Kobashigawa T, Okamoto H, Kato J, Shindo H, Imamura T, Iizuka BE, Tanaka M, Uesato M, Ohta SJ, Terai C, Hara M, Kamatani N. Ulcerative colitis followed by the development of Behcet's disease. *Intern Med.* 2004 Mar; 43(3):243-7.
  48. Guranska N, Urbaniak B, Lewkowicz P, Tchorzewski H. Recurrent aphthous ulcers: the etiology with special reference to immunological theories. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000 Feb; 8(44):113-7.
  49. Pérez Borrego A, Guntiñas Zamora MV, González CL: Estomatitis aftosa recurrente. Determinación de marcadores de inmunidad celular. *Rev Cubana Estomatol v.39 n.2 Ciudad de La Habana Mayo-ago.* 2002.
  50. Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T. Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol.* 2002 May; 128(2):318-25.
  51. Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Bukovic D. Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. *Coll Antropol.* 2001 Dec; 25(2):633-7.
  52. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med.* 2000 Jan; 29(1):19-25.
  53. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun.* 2002 Aug; 3(5):302-5.
  54. Borra RC, Andrade PM, Silva ID, Morgun A, Weckx LL, Smirnova AS, Franco M. The Th1 /Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral*

- Pathol Med. 2004 Mar; 33(3):140-6.
55. Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2004 Mar; 33(3):133-9.
  56. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4 (+)CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett.* 2005 Jun 15; 99(1):57-62. Epub 2005 Jan 22.
  57. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis.* 2002 Nov; 8(6):282-6.
  58. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2003 Nov; 9(6):287-91
  59. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol.* 2000 May; 39(5):358-60.
  60. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma continue. *Oral Dis.* 2002 May; 8(3):173-6.
  61. Bascones A; Campo J; Navarro AB: Procesos mucocutáneos de localización gngival. En *Periodoncia Clínica e Implantología Oral.* Bascones Martínez A (Editores) 2º edic. Ediciones Avances Médico-Dentales. Madrid. 2001
  62. Burruano F, Tortorici S. Major aphthous stomatitis (Sutton's disease): etiopathogenesis, histological and clinical aspects. *Minerva Stomatol.* 2000 Jan-Feb; 49(1-2):41-50.
  63. Vujevich J, Zirwas M. Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis.* 2005 Aug; 76(2):129-32
  64. Binie WH. Oral and maxillofacial pathology case of the month. Recurrent aphthous stomatitis herpetiformtype. *Tex Dent J.* 2000 Mar; 117(3):49, 100-1.
  65. Herpes simplex and aphthous ulcerations: presentation, diagnosis and management-an update. *Gen Dent.* 2003 Nov-Dec; 51(6):510-6.
  66. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003 Feb; 134 (2): 200-7.
  67. Ravinovich OF; Epel` Dinova EL: Methods of diagnosis and local treatment of oral mucosa (lichen ruber planus, recurrent aphthous stomatitis, decubitus ulcers *Stomatologiia (Mosk)*;84(3):58-63, 2005.
  68. Fischman SL; Nisengard RJ; Blozis GG: Trastornos eritematosos generalizados y úlceras múltiples. En *Diagnóstico Diferencial de las Lesiones Orales y Maxilofaciales* (edit) Wood NK; Goaz PW. 5º Edic. 1999. España. Harcourt Brace.
  69. Farquharson A, Ajagbe O, Brown RS. Differential diagnosis of severe recurrent oral ulceration. *Dent Today.* 2002 Mar; 21(3):74-9.
  70. Storck, C. Aphthae of the oral cavity: differential diagnostic considerations concerning a case report. *Schweiz Med Wochenschr - 01-Jan-2000; Suppl (125): 127-130.*
  71. Ortiz AP, Chimenos E. Diagnóstico diferencial de las úlceras orales. *Piel* 2002; 17 (3): 119-27.



72. David, R. McBride, Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician* 2000; (62):149-54,160.
73. Álvarez MO. Tratamiento de las enfermedades de la cavidad bucal. *Offarm* 2003; 22 (9):80-6.
74. Azcona Barbed Leire: Estomatitis aftosa Prevención y tratamiento. *Dermofarmacia*. En *farmacia profesional* 18 (11) 2004
75. Salas M., Ventura Diaz: *Medicina General* 2000 25:549:551
76. *Vademécum Farmacológico INTERCOM Caracas* 2000.
77. Añez A; Arreaza A; Avilán I; Varón G: Consideraciones Clínicas y Terapéuticas de la Estomatitis Aftosa Recurrente. *Clínica al Día*. Año 13 Vol. 3 2005 135-143.
78. Odell, E.W., Lim, P., Bhargava, R. and Twitchen, M. Comprehensive review of treatment for Recurrent Aphthous Stomatitis. URL <http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt1.htm> and [daphtrt2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt2.htm)
79. *Protocolos para la Evaluación y Tratamiento de los Traumatismos dentarios IADT* 2000.
80. Ministerio de Salud. *Guía Clínica Salud Oral Integral en Niños de 6 años*. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
81. Shetty, K. Thalidomide for recurrent aphthous ulcerations. *HIV Clin*. 2003 Summer; 15(3):1, 4-6.
82. Skaare AB; Herlofson BB; Barkvoll P; Mohthrinse containing Triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *Journal Clinical Periodontology* 1996 (23) 778-781.
83. Holbrook WP; Kristmundsdottir T; Loftsson T: Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: Clinical evaluation. *Acta Odontologica Scandinavian* 1998 (56) 157-160.
84. Endre L: Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1991 (72) 559-561.
85. Delilbase E; Turan B; Yucel E; Sasmaz R; Isimer A; Sayal A: Selenium and Behçet's disease. *Biology Trace Elem Research* 1991 (28), 21-25.
86. Porter S; Flint S; Scully C; Keith O: Recurrent aphthous stomatitis: The efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Annals Dental* 1992 (51) 14-16.
87. Volkov I; Rudoy I; Abu-Rabia U; Masalha T; Masalha R Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. *Can Fam Physician*; 51: 844-5, 2005 Jun.
88. Nolan A; Lamey PJ; Milligan KA; Forsyth A: Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *Journal Oral Pathology Medicine* 1991 (20) 473-475.
89. Meiller TF; Kutcher MJ; Overholster CD; Niehaus C; DePaola LG; Siegel MA: Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1991 (72) 42-5-429.
90. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol*. 2003 May; 42 (5):394-7.
91. Fontes V, Machel L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Dec; 129(12):1365-9.

92. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2003 Apr; 32 (4):206-14.
93. Brieva A, Guerrero A, Pivel JP. Inmunoforon, a glycoconjugate of natural origin, regulates the liver response to inflammation and inhibits TNF-alpha production by an HPA axis-dependent mechanism. *Int Immunopharmacol.* 2002 May; 2(6):807-13.
94. Lindhe J; Karring T; Lang NP: Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 4° edic. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires. 2005
95. Pérez HC: La Aftamicina como alternativa en el tratamiento de las úlceras aftosas recurrentes. Trabajo de Ascenso. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. Caracas, 2003
96. Salas M., Ventura Díaz Medicina General 2000 25:549:551
97. Salinas M YJ: Protocolo Terapéutica de Lesiones Periodontales de Evolución Aguda. Facultad de Odontología, Universidad del Zulia. Venezuela. Maracaibo, 2004 125-133.
98. Guía terapéutica dispensarial de fitofármacos y apifármacos. Ministerio de salud pública. Ciudad de la Habana. 2003
99. Cano Reyes V: Eficacia de la Homeopatía en pacientes con Aftas bucales. Trabajo presentado en el primer congreso de Estomatología General Integral. Santiago de Cuba. Nov.2000.
100. Bellon Leyva S: Evaluación de la efectividad del bórax en el tratamiento de la estomatitis aftosa. Trabajo presentado en el primer congreso de EGI. Santiago de Cuba. Nov. 2000.
101. Garrigo Andreu MI; Valiente Zaldivar: Efectos biológicos de la radiación láser de baja potencia en los procesos inflamatorios. *Rev. Cubana de Estomatología* 2000 31(2): 53-56.
102. Gouyonnet Vila A: Terapia Láser de baja potencia en la Estomatitis aftosa. Ciudad de la Habana 2003. Tesis presentada. Hospital Hermanos Ameijeiras para obtención del 1er grado de especialista en medicina Física y rehabilitación.
103. Bornstein MM, Suter VG, Stauffer E, Buser D. The CO2 laser in stomatology. Part 2 *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2003; 113(7):766-85.