

Una mirada al tratamiento actual de la estomatitis aftosa recurrente: Revisión de la literatura

A look at the current management of recurrent aphthous stomatitis: scoping review

Jorge Andrés Contreras Escobar ^a, Patricia Benítez Suarez ^b, Lizette Paola Prieto Vélez ^c, Jennifer Orozco Páez ^d

- a. Estudiante de odontología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6837-7427>.
- b. Odontóloga. E.S.E. Hospital Francisco Valderrama. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9193-8963>.
- c. Dirección general de sanidad militar, Armada Nacional. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4525-3920>.
- d. Programa de Odontología, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4834-071X>
DOI: [10.22517/25395203.24938](https://doi.org/10.22517/25395203.24938)

Resumen

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es una patología ulcerativa crónica idiopática, que, aunque no llega a comprometer la vida de los pacientes, si puede desmejorar su calidad de vida. Presenta una alta incidencia en la población con un alto porcentaje de recurrencia. Atendiendo a su importancia, el objetivo de esta revisión es brindar una actualización respecto a las terapias farmacológicas y con láser para el manejo de la estomatitis aftosa recurrente. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, EBSCO HOST y LILACS desde enero de 2010 a octubre de 2020, identificando publicaciones en inglés y español. Los artículos que fueron incluidos debían estar relacionadas con la estomatitis aftosa y su tratamiento, enfocándose en el manejo farmacológico o con láser. La estrategia de búsqueda arrojó 4536 citas bibliográficas, de las cuales fueron incluidas 19 en esta presente revisión. La mayoría de los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados donde la población objeto fueron adultos que demostraron el uso de antiinflamatorios, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, antisépticos, anestésicos, entre otros, para el manejo de la estomatitis aftosa recurrente. De los artículos analizados se

pudo concluir que la terapia farmacológica debe ser instaurada de manera particular, de acuerdo a la clínica y antecedentes del paciente. Los fármacos de primera elección son de uso tópico, reservando los de uso sistémico para casos moderados o severos y para pacientes con tratamiento refractarios, asimismo, las recomendaciones coadyuvantes como alimentación e higiene pueden ayudar a la resolución de la enfermedad. La terapia láser surge como alternativa de tratamiento con bajo riesgo y buenos resultados para la EAR.

Palabras claves: Estomatitis aftosa, úlceras bucales, antiinflamatorios, anestésicos, terapia por láser (DeCS).

Abstract

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is an idiopathic chronic ulcerative pathology. Although it does not compromise the life of the patients, it can impair their quality of life. It presents a high incidence in the population and a high percentage of recurrence. In view of its importance, the aim of this review is to provide an update on pharmacological and laser therapies that are being implemented for the management of RAS. A bibliographic search of literature that was published between January 2010 and October 2020 was performed in PubMed, Science Direct, EBSCOhost, and LILACS databases, identifying publications in English and Spanish languages.

The articles that were included had to be related to aphthous stomatitis and its treatment, focusing on pharmacological or laser management. 4536 bibliographic citations were found and 19 of them were included in this review. Most of the studies were randomized clinical trials in which the target population were adults that reported the use of anti-inflammatory drugs, immunomodulators, monoclonal antibodies, antiseptics, anesthetics, among others for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. From the articles analyzed, it was possible to conclude that pharmacological therapy should be established in a particular way according to the patient's symptoms and medical record. The first-choice drugs are of topical use, reserving those of systemic use for moderate or severe cases and for patients with refractory treatment. Likewise, adjuvant recommendations such as nutrition and hygiene can help in the resolution of the disease. Laser therapy emerges as an alternative treatment with low risk and positive results for recurrent aphthous stomatitis.

Keywords: Stomatitis, Aphthous; Oral Ulcer; Anti-Inflammatory Agents; Anesthetics; Laser Therapy (MeSH).

Introducción

La Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR) es una enfermedad crónica inflamatoria de origen multifactorial, caracterizada por la aparición repetitiva de úlceras en la mucosa oral. Su incidencia en la población mundial va del 6 al 66% (1) de acuerdo a datos sociodemográficos, por lo cual, es considerada la patología ulcerativa de mayor prevalencia (2,3).

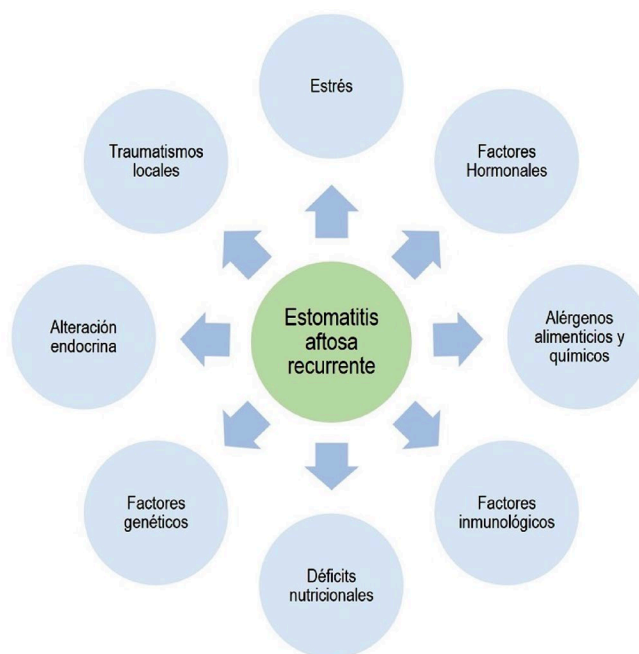
El término “aftosa” deriva del griego “afta” que significa úlcera de la mucosa oral (2), también puede recibir el nombre de “úlceras orales recurrentes” o “aftosis oral recidivante” (2), de forma regular, tiene su pico de incidencia entre los 10 a 19 años de edad, sin embargo, en la adultez sigue presentándose y persiste a lo largo de la vida (2,4,5).

La patogenia de la EAR no es del todo clara, se han propuesto diferentes factores a nivel local y sistémico que pueden influir en la aparición de la enfermedad y los desencadenantes varían de un individuo a otro. Una de las hipótesis planteadas es una respuesta inmune mediada por autoanticuerpos contra la membrana de la mucosa oral, por lo tanto, es considerada como una patología con algún grado de autoinmunidad (5,6). En ese mismo sentido, también se ha estudiado la producción de cascadas de citoquinas proinflamatorias desencadenadas por algún factor, que en un principio provoca la activación de linfocitos T y la quimiotaxis de neutrófilos (7). En este proceso también cobra relevancia el factor de necrosis tumoral puesto que se ha asociado con la patogenia de esta enfermedad (8,9). En general, algunos factores etiológicos descritos son: traumatismos, alteraciones endocrinas y ciclo menstrual, predisposición genética, alérgenos alimenticios, químicos y microbianos, entre otros (Figura 1) (3,10-12).

«La vía olfatoria comienza en las células bipolares del epitelio olfatorio, a partir de allí sus axones y dendritas se extienden hasta el bulbo olfatorio, haciendo sinapsis con las células ...



Figura 1. Etiología de la estomatitis aftosa recurrente



El diagnóstico se basa principalmente en la clínica de la enfermedad, no obstante, es importante investigar si existe asociación con patologías sistémicas de base, en especial si es de aparición por primera vez en adultos (16). Los exámenes paraclínicos pueden ser útiles como estudios complementarios, por lo cual, la indicación de un cuadro hemático completo es de gran ayuda, igualmente, puede ser útil la indicación de otros exámenes para la medición de niveles de hierro, ferritina, ácido fólico, zinc, magnesio, vitaminas B1, B2, B6 y B12, debido a la asociación de sus deficiencias con la EAR (4,19,20).

La indicación de biopsias suele no ser necesaria debido a que la manifestación clínica de la enfermedad es característica (21), sin embargo, en los casos donde las úlceras no han resuelto luego de 2 semanas de aparición, se considera la realización de biopsia por incisión para descartar otras patologías (21), aun cuando el estudio histopatológico no es característico, puede ayudar a descartar otras patologías como cáncer y pénfigo (22). En estados iniciales reflejará un infiltrado inflamatorio con linfocitos T y monocitos, mientras que para estadios más avanzados lo particular será encontrar leucocitos polimorfos nucleares en el centro de la lesión (4,5).

En cuanto al tratamiento de la EAR, se han realizado distintos estudios con una amplitud de terapéuticas, sin embargo, debido a que su etiopatogenia no está bien definida y a la gran cantidad de factores desencadenantes

asociados, no hay manejo único con alta efectividad. Además, su alta incidencia en la población y los períodos recurrentes de la patología hacen de esta objeto de interés. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura de los últimos 7 años respecto a las alternativas de tratamiento farmacológico y láser que se han publicado para la EAR.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Science Direct, EBSCO HOST y LILACS.

Criterios de elegibilidad

- Artículos correspondientes a estudios descriptivos, analíticos, ensayos clínicos y reportes de casos en relación al uso terapia farmacológica y láser para el manejo de la EAR.
- Artículos publicados entre enero de 2013 y octubre de 2020
- Artículos en idiomas inglés o español

Se excluyeron otros tipos de estudio como revisiones sistemáticas.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de artículos se realizó con 12 combinaciones diferentes de palabras claves, todas validadas en descriptores de ciencias de la salud (MeSH y DeCS). Las combinaciones de palabras claves fueron las siguientes: "Stomatitis, Aphthous AND Laser Therapy"; "Stomatitis, Aphthous AND Analgesics"; "Stomatitis, Aphthous AND Stomatitis, Aphthous/physiology", "Stomatitis, Aphthous AND Therapeutics"; "Stomatitis, Aphthous AND Stomatitis, Aphthous/drug therapy"; "Stomatitis, Aphthous AND Adrenal Cortex Hormones"; "Stomatitis, Aphthous AND Antibodies, Monoclonal", "Stomatitis, Aphthous AND Histamine Antagonists"; "Stomatitis aphthous AND anaesthetics"; "Stomatitis, Aphthous AND Anti-Inflammatory Agents"; "Stomatitis aphthous AND Glucocorticoid".

Fase 1: se realizó el rastreo de artículos con las palabras claves en las distintas bases de datos, se verificaron los títulos, y sólo se incluyeron aquellos artículos que contenían el nombre de la patología "estomatitis aftosa recurrente", en esta fase se rastreó un total de 4536 artículos, pero solo se seleccionaron 226 que cumplieron con el criterio de inclusión del título. Se obtuvieron los textos completos. Se eliminaron 122 artículos duplicados, por lo que sólo 104 artículos fueron seleccionados.

Fase 2: se evaluó el resumen de cada publicación, se seleccionaron 43 artículos que en su resumen contenían información sobre el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente con fármacos o láser.

Fase 3: se realizó una revisión del contenido completo de los 43 artículos y se seleccionaron finalmente 19 publicaciones que correspondieron a artículos originales y casos clínicos cuyo objetivo fue comunicar el efecto de fármacos o del láser para el tratamiento de EAR.

Resultados

A través de la estrategia de búsqueda se rastreó un total de 4536 artículos, de los cuales fueron seleccionados 19 para la revisión, la mayoría de los estudios fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados y la población a intervenir con más frecuencia fueron adultos. Se seleccionaron algunos reportes de casos debido a la relevancia del tratamiento.

Varios estudios fueron realizados en América como Estados Unidos y Brasil (21), algunos países de Asia como Irán e India y otros en Europa como Turquía (22). Los individuos participantes en las intervenciones eran de áreas urbanas y controlados en centros hospitalarios o Universidades. Los pacientes seleccionados en las investigaciones por lo regular no presentaban asociación a otras patologías (Ver tabla 1 y 2).

« *La búsqueda de artículos se realizó con 12 combinaciones diferentes de palabras claves, todas validadas en descriptores de ciencias de la salud (MeSH y DeCS).* »

Tabla 1. Características de los artículos seleccionados

| Autor | Tipo de estudio | Tratamiento | Población | Efecto |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| Gasparini J y cols. (2018) | Ensayo clínico aleatorizado. | Ropivacaína tópica sola y en combinación con otras sustancias | 80 pacientes Mayores de 18 años Sanos | Reducción de síntomas y cicatrización más rápida |
| Yarom N y cols. (2017) | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego | Minociclina en enjuague oral (0,5%), (0,2%) | 14 pacientes Mayores de 18 años Sanos | Reducción del dolor |
| Ofluoglu y cols. (2017) | Ensayo clínico aleatorizado controlado, doble ciego | Gel de óxido triester glicerol y crema Acetónido de triamcinolona | 180 pacientes Mayores de 18 años Sanos | El gel de triester de glicerol reduce el dolor y mejora cicatrización |
| Ozler y cols. (2014) | Ensayo clínico aleatorizado controlado | Enjuague de clorhexidina y suspensión de sucralfato | 70 pacientes Mayores de 20 años Sanos | Suspensión de sucralfato reduce dolor y mejora cicatrización |
| Qingxiang y cols. (2019) | Ensayo clínico controlado aleatorizado | Talidomida (100 mg/día) disminución progresiva Prednisona 0,mg/kg/día | 60 pacientes Mayores de 18 años Sanos | Talidomida mejora el tiempo de recurrencia de la EAR |
| Bardellini y cols. (2020) | Ensayo clínico controlado aleatorizado | Láser de diodo (longitud de onda de 645 nm, potencia 100 mW, tamaño de punto 1 cm2, 30s por cm2, densidad de energía 10 J / cm2, modo continuo | 60 pacientes 5- 12 años edad | Reducción del dolor y tamaño de lesión |
| Guney y cols. (2017) | Ensayo clínico aleatorizado | Láser de Erblio (600 µm de diámetro, 6 mm de longitud, modo no contacto). | 40 pacientes Mayores de 18 años | Reducción del dolor y mejora de cicatrización |
| Mekkadath (2016) | Ensayo clínico aleatorizado | Amlexanox 5% crema Láser de Diodo (810 nm, 6 J/cm2, 0.1 w, por 30 seg en modo no contacto | 50 pacientes 15 – 55 años | Reducción del tamaño de lesiones |
| Akbari y cols. (2020) | Ensayo clínico aleatorizado | Solución de Difenhidramina y regaliz | 70 pacientes 18-60 años | Reducción del dolor Reducción del tiempo de cicatrización |
| Nosratzahi y cols. (2020) | Ensayo clínico aleatorizado | Omega 3 1000 mg | 50 pacientes Mayores 13 años | Reducción de frecuencia y dolor |
| Martins y cols. (2017) | Diseño experimental doble ciego | Probióticos | 90 pacientes Entre 18-60 años | Reducción del dolor |
| Zeng Yang y cols (2020) | Estudio retrospectivo observacional | Aplicación tópica de ácido hialurónico en gel al 0,2% dos veces al día. Dexametasona tópica tres veces al día (después de alimentación) por 5 días | 104 pacientes Menores de 18 años | Reducción del dolor y tamaño de lesiones |
| Liu y cols (2015) | Ensayo clínico aleatorizado | Vitamina B12 Crema 500 mg, Triamcinolona 0,1% | 42 pacientes Mayores de 18 años Sanos | Reducción del dolor con Vitamina B12 |
| Ghorbani y cols. (2020) | Ensayo clínico aleatorizado | Sulfato de zinc tableta mucoadhesivas | 42 pacientes 16-45 años Sanos | Reducción del dolor y tamaño de las lesiones |
| Mustafa y cols. (2018) | Estudio piloto | Láser Er, Cr: YSGG 0,5 W - 30 Hz, 30seg/sobre lesión Acetónido triamcinolona 0,1% Crema 2 veces/día/7 días | 30 pacientes 18-27 años Sanos | Reducción del dolor Láser más efectivo |

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Características de los reportes de casos seleccionados

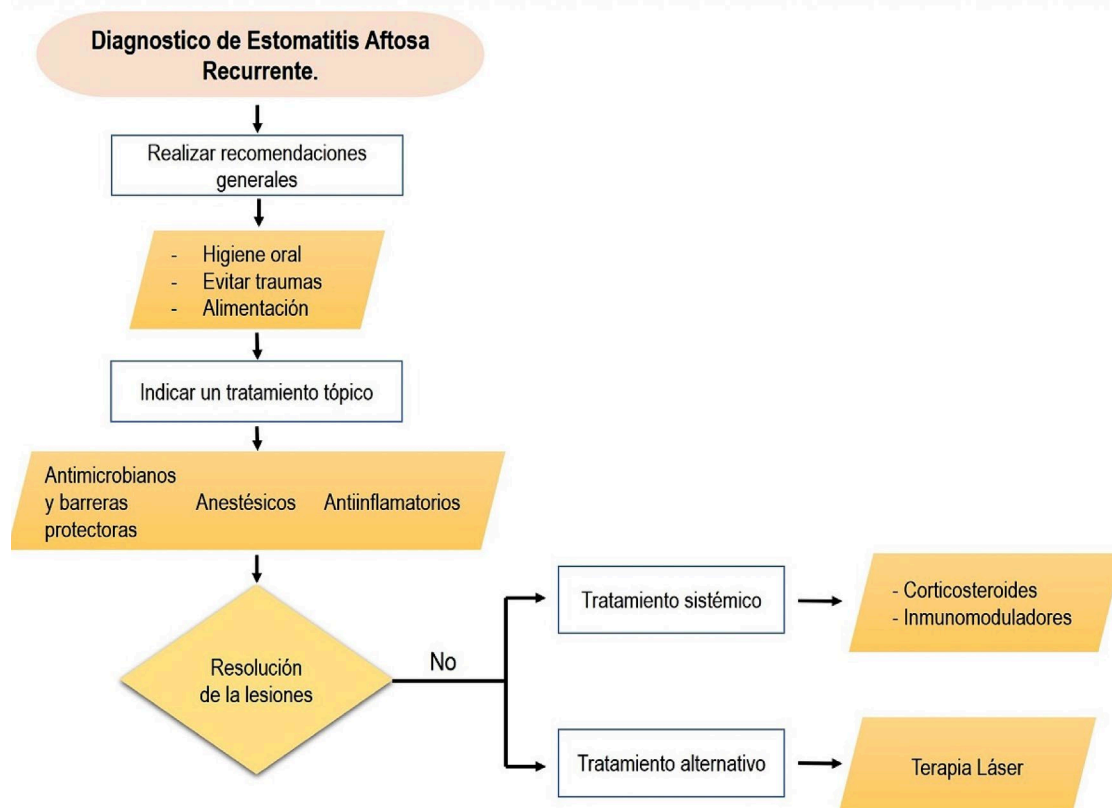
| Autor | Tipo de estudio | Medicamento | Población | Efecto |
|----------------------------|-----------------|--|---|--|
| De Perozans y cols. (2019) | Reporte de caso | Adalimumab 80 mg subcutáneo | Paciente masculino 17 años Refractario Sano | Reducción de frecuencia. Resolución de lesiones casos graves |
| Schibler y cols (2017) | Reporte de caso | Apremilast 30 mg/12h/día | Paciente masculino 60 años Refractario Sano | Reducción de frecuencia. Resolución de lesiones casos graves |
| Rzepecki y cols (2019) | Reporte de caso | Etanercept | Paciente masculino 38 años VIH + Refractario | Resolución de lesiones. Prolongación de periodo libre de lesiones |
| Sand y cols (2013) | Serie de casos | Adalimumab 40 mg dos/mes 8 pacientes etanercept 50 mg una/semana. 9 pacientes (50%) fueron tratados con un inhibidor de TNF- α diferente (infliximab o golimumab) antes de obtener finalmente una reducción sostenida de la actividad de la enfermedad. | 18 pacientes EAR severa, refractaria | Resolución de lesiones, prolongación de periodo de recurrencia. Efectos secundarios: cefalea, rash, anafilaxia, infección fatiga. |

Fuente: Elaboración propia

Tratamientos reportados contra la estomatitis aftosa recurrente

De acuerdo a la revisión realizada, se observó que los objetivos del tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) estarán enfocados en reducir el tiempo de duración de la lesión, frecuencia, gravedad y aumentar los períodos libres de aparición de la enfermedad (3). Cada paciente será manejado de forma particular debido a los múltiples factores etiopatogénicos relacionados (23). Por ello, no es posible instaurar un mismo patrón terapéutico a todos los individuos que padecen la enfermedad y el tratamiento irá acorde a las características clínicas e historial médico de cada paciente (23,24). Las medidas terapéuticas estudiadas en esta revisión se resumen en la figura 2.

Figura 2. Protocolo de Manejo odontológico reportado en la literatura para la estomatitis aftosa recurrente.



1. Medidas generales

a. Higiene oral

Se recomienda mantener una buena higiene oral, con esto se evita las sobreinfecciones y permite aumento en la velocidad de cicatrización de las lesiones (25), además, dado que el trauma es uno de los factores etiológicos asociados, se sugiere el uso de cepillos dentales de cerdas suaves, así como una técnica de cepillado no agresiva (4). Aunque existe mención en cuanto a los componentes de las pastas dentales y la EAR, Kaya-Ozden y cols (26) en 2020 no encontraron asociación entre estos.

b. Alimentación

Algunos estudios que reportan la aparición de la EAR con bajos niveles de hierro, vitamina B12, vitamina D, zinc, entre otros (27). Öztekin y cols, encontraron bajos niveles séricos de vitamina D en pacientes con aftosis oral (28), mientras que Volkov y cols (29), realizaron la administración de vitamina B12 en pacientes con EAR severa, obteniendo reducción del dolor,

resolución de las lesiones en semanas y períodos libres de recurrencia hasta por 6 meses. Estos antecedentes sugieren la efectividad de indicar una dieta equilibrada y rica en estos elementos aun cuando no se haya realizado la tipificación del déficit que pueda presentar el paciente. Por otro lado, es importante resaltar la identificación de alimentos que puedan desencadenar los episodios de esta enfermedad como alimentos muy fríos y calientes o aditivos y conservantes agregados (16,30).

2. Manejo farmacológico

El régimen terapéutico puede ser tópico o sistémico, el empleo de uno u otro estará condicionado por la clínica del paciente. El tratamiento tópico será utilizado para los casos menos complejos, por ejemplo, pacientes con episodios esporádicos de ulceraciones menores en donde las recomendaciones generales y el empleo localizado de algunos fármacos pueden resolver las lesiones. Mientras que el tratamiento sistémico, se empleará para los individuos con eventos graves de úlceras mayores que limitan su alimentación, períodos recurrentes de aparición de la enfermedad y aquellos en donde los fármacos tópicos no tuvieron una eficacia significativa (3,23).

a. Tratamiento Farmacológico Tópico

i. Anestésicos

Los anestésicos han sido uno de los elementos de mayor uso para el manejo del dolor en pacientes con EAR. Habitualmente se utilizan en combinación con otros agentes que actúan como barrera de protección para los tejidos. Gasparini y cols (31) en 2018, usaron Ropivacaína en pacientes con EAR obteniendo disminución inmediata del dolor en aquellos donde se aplicó, haciéndolo más manejable.

El anestésico de mayor uso es la Lidocaína (al 1 o 2 %) la cual puede ser utilizada en spray o gel, sin embargo, para obtener un mayor control y mejor distribución en la zona deseada en el momento de la aplicación, se recomienda usar la presentación en gel. La Benzocaína al 20% al igual que la Ropivacaína, son otros anestésicos que pueden ser usados para el manejo del dolor, estos pueden ser combinados con otras sustancias que favorezcan la cicatrización y eviten la sobreinfección (31).

Dentro de estas otras sustancias con las cuales pueden ser combinadas encontramos Sucralfato, un complejo de sacarosa-hidroxido de aluminio y sulfato, que actúa como una barrera protectora. Soyly-Özler y cols (25), describen que el Sucralfato favorece la cicatrización y reduce el dolor en úlceras aftosas. Se recomienda su uso en forma de enjuagues orales 4 veces

en el día durante 1-2 minutos, también puede ser mezclado con hidróxido de aluminio e incluso se recomienda la aplicación tópica de este compuesto sobre la lesión de manera exclusiva. Posee efecto tampón que evitará la sobre infección de las lesiones (25).

ii. Antiinflamatorios tópicos

Se ha planteado que los corticoesteroides pueden reducir la formación de autoanticuerpos y la actividad lisosomal, además, tiene otras acciones como reducción de la actividad de leucocitos, enzimas hidrolíticas, fagocitosis, supresión de células T, entre otras, de ahí su eficacia en el tratamiento de la EAR (32). Por lo general, tienen buenos resultados en la disminución de la duración y gravedad de las lesiones, no tanto en la recurrencia.

Kuswah y cols (33), en 2019, obtuvieron reducción del tamaño, dolor y eritema al realizar aplicación tópica de acetónido de triamcinolona al 0,1 % en pacientes con úlceras aftosas. En sus resultados, se evidenció una reducción significativa tanto del dolor como del tamaño de la lesión entre el 4to-7mo día, tras la aplicación. Sus resultados fueron comparados con amlexanox al 5%, utilizado en forma tópica, ambos medicamentos fueron efectivos para el manejo de la EAR (33). Abbasi y cols, de igual forma, compararon ambos medicamentos para el manejo de las úlceras aftosas, hallando efectividad de los fármacos en la disminución del tamaño de la lesión e intensidad del dolor en los primeros 7 días (34).

Respecto al protocolo terapéutico, se recomienda el uso de amlexanox en forma de pomada a una concentración del 5%, aplicado de 2 a 4 veces al día, mientras que el acetónido de triamcinolona en Orabase al 0,1 %, de 3 a 4 veces sobre la lesión, indicado en especial sobre lesiones pequeñas y leves (33,34).

Otros corticosteroides utilizados son el acetónido de fluocinolona y el propionato de clobetasol, ambos de mayor potencia que la triamcinolona. Los dos fármacos pueden ser utilizados en forma de crema o en Orabase para lesiones localizadas o en enjuagues orales cuando las úlceras son múltiples (19). La recomendación de utilización de la fluocinolona es a una concentración de 0.025-0.05%, empleado 5 a 10 veces en el día. Mientras que el clobetasol al 0,025%, debe ser usado como última opción para los casos más severos o moderados (19).

La difenhidramina es un antagonista del receptor H1 que en combinación con otros agentes puede lograr una reducción del dolor. Akbari y cols, aplicaron difenhidramina en combinación con regaliz, el cual tiene efectos

antiinflamatorios y antimicrobianos, consiguiendo una reducción de los niveles de dolor y una reducción del tiempo de cicatrización de las lesiones (35).

iii. Barreras de protección y antisépticos

Tienen la función de adherirse a la mucosa, reducir el dolor y mantener la humectación de los tejidos, se sugiere que sean utilizados antes de cada comida e ir a dormir. Pueden ser combinados con otras sustancias como corticoides, antihistamínicos, anestésicos, vitaminas, etc. (4).

El óxido triéster glicerol ha sido usado como agente humectante y protector debido a su capacidad de adherencia a los tejidos a través de la formación de una película lipídica (36), esta capa permite la protección de los tejidos de traumatismos mecánicos y además, debido a sus propiedades antiinflamatorias reduce el dolor. Ofluoglu y cols en 2017, hallaron una reducción del dolor y tamaño de las lesiones ulcerosas en pacientes con EAR (24), asimismo, al comparar con los resultados de la acetónido de triamcinolona, se obtuvo una mejor puntuación en la escala visual análoga de los pacientes posterior a su aplicación; la ventaja frente a los corticosteroides es que no posee los efectos secundarios que estos últimos poseen (24).

El ácido hialurónico (AH) es otra sustancia utilizada en la EAR, presenta propiedades que favorecen la migración y proliferación celular, así como la angiogénesis, favoreciendo la cicatrización. Yang y cols en 2020, concluyeron que el AH reduce la intensidad del dolor así como el tamaño de las lesiones, sin embargo, no hubo diferencia estadística con los resultados de la dexametasona. Resaltan que se deben realizar una mayor cantidad de estudios que confirmen su eficacia (37).

En cuanto a los antisépticos, son coadyuvantes, evitan que se presenten sobreinfecciones sobre las lesiones (25). El más popular es la clorhexidina, dado su bajo costo y eficacia, presenta entre sus características, la adhesión a proteínas salivales que le permiten su liberación gradual hasta por 24 horas después de su absorción. Es antiinflamatoria debido a su propiedad detergente y antioxidante (25).

También se han utilizado de forma tópica antibióticos como penicilinas o tetraciclinas, en especial, en forma de colutorios. La minociclina posee un efecto regulador sobre el factor de necrosis tumoral α , el cual ya ha sido descrito como citoquina que puede estar en relación con la EAR (38). Yarom y cols, describen en sus resultados una reducción del dolor y mejora de la cicatrización tras la aplicación de minociclina al 0,5% en enjuagues en úlceras aftosas (39).

A continuación, se relaciona la lista de fármacos de uso tópico reportados en literatura (Ver tabla 3).

Tabla 3. Fármacos para tratamiento tópico de Estomatitis Aftosa Recurrente

| TRATAMIENTO TÓPICO | | | |
|--|-------------------------------------|---|---------------------|
| Fármaco | Dosis | Beneficio | Presentación |
| Agentes antiinflamatorios | | | |
| Acetónido de triamcinolona | 0,1-0,5% 3 a 4 veces aplicado | Reducción de inflamación y dolor | Crema |
| Acetónido de fluocinolona | 0,025 % 5 a 10 veces en el día | Reducción de inflamación y dolor | Crema |
| Propionato de clobetasol | 0,025% 3 a 4 veces en el día | Reducción de inflamación y dolor | Crema |
| Amlexanox | 5% aplicado 3 a 4 veces en el día | Reducción del dolor y tamaño de úlcera | Crema |
| Difenhidramina | 3 a 4 veces en el día | Reducción del dolor y mejora velocidad de cicatrización | Enjuagues |
| Barreras de protección y antisépticos o antimicrobianos | | | |
| Clorhexidina | 0,2% | Reducción del dolor. Cicatrización más rápida | Enjuague o gel |
| Triéster de glicerol | 5% | Protector, reduce dolor y humectante | Orabase |
| Ácido hialurónico | 4 veces en el día | Reduce dolor y mejora velocidad de cicatrización | Orabase |
| Minociclina | 0,2 - 0, 5% | Reducción de dolor y tamaño de la lesión | Enjuague |
| Anestésicos | | | |
| Lidocaína | 1 o 2% antes de cada comida | Reducción del dolor | Spray o gel |
| Benzocaína | 20% aplicación antes de cada comida | Reducción del dolor | Spray o gel |
| Ropivacaína | 5% aplicación antes de cada comida | Reducción del dolor | Spray o gel |

Fuente: elaboración propia.

b.Tratamiento farmacológico sistémico

Los pacientes refractarios a tratamientos con episodios severos o frecuentes de EAR, son candidatos a recibir manejo farmacológico sistémico; puede ser combinado con el uso de medicación tópica con el fin de obtener mejores resultados. Los medicamentos de primera línea serán los corticos-

teroides, seguido por los inmunomodulares como segunda opción. En caso de no obtener una buena eficacia, hay tratamientos alternativos como láser, homeopatía, medicina tradicional y acupuntura, entre otros.

i. Antiinflamatorios e inmunomoduladores

Para iniciar el tratamiento sistémico se debe evaluar: condición clínica y grado de tolerancia del paciente, resaltando la presencia o no de comorbilidades y la severidad de los episodios, antecedentes de tratamientos refractarios, preferencias del paciente y manejo interdisciplinario (3). A continuación, en la tabla 4, se presentan los antiinflamatorios con mayor frecuencia de uso para el tratamiento de la aftosa.

Tabla 4. Fármacos para tratamiento sistémico de la estomatitis aftosa recurrente

| TRATAMIENTO SISTÉMICO | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Beneficio | Presentación |
| Agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores | | | |
| Prednisona | Dosis inicial 1,0 mg/kg | Reducción de dolor y remisión | Comprimido |
| Talidomida | 100 mg diarios por 15 días | Remisión completa | Comprimido |
| Apremilast | 30 mg cada 12 horas | Reducción de dolor y recurrencia | Comprimido |
| Infliximab | 3-5 mg diaria | Reducción severidad | Ampolla |
| Adalimumab | 80 mg dosis inicial 40 mg dosis por 2-6 semanas | Reducción severidad | Ampolla |

Fuente: elaboración propia.

Dentro de los agentes antiinflamatorios encontramos la Prednisona, este fármaco es también inmunodepresor, asociado a múltiples efectos secundarios como hiperglicemia, polifagia, insomnio, artralgia, problemas gastrointestinales, entre otros, sin embargo, sus resultados en el manejo de la EAR son destacables. El tratamiento sistémico con Prednisona es una dosis única de inicio de 1,0 mg/kg al día y luego es reducida dentro de los 7 o 14 días siguientes, considerando la toma de dosis única al día o en días alternos (2).

La Talidomida y sus análogos han sido utilizados como medicamentos de segunda línea para el manejo de la EAR. Poseen una actividad inmunosupresora, regulando la actividad de linfocitos T, célula natural killer y la inhibición de citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral. Se ha descrito que pueden reducir el número de lesiones y el dolor (8).

Qingxiang y cols (8) en 2019, demostraron que la Talidomida prolonga el intervalo de recurrencia de la EAR, así como una reducción del dolor y número de lesiones. Sus resultados fueron comparados con la Prednisona, para ambos casos, se obtuvo una buena respuesta de los pacientes al medicamento, sin embargo, para la Talidomida se obtuvo un mejor período de recurrencia de la enfermedad. Los autores sugieren la utilización de Talidomida a una dosis inicial de 75 a 100 mg / d con una reducción gradual para evitar los efectos secundarios de esta (8).

El Apremilast también es usado como fármaco alternativo en la EAR. Schibler y cols (40), reportaron caso manejado con Apremilast en un individuo con EAR resistente a tratamiento, luego de 12 meses y de haber mantenido una dosis de 30 mg cada 12 horas /día, el paciente no presentó recidivas (40). Kolios y cols (41) en 2019, reportaron una reducción de la actividad de la enfermedad en una serie de casos retrospectivos refractarios, no obstante, indicaron efectos secundarios gastrointestinales, así como cefalea y pérdida de peso, lo que llevó a la suspensión del tratamiento en algunos individuos. En general, recomiendan una dosis de 30 mg cada 12 horas diarias con un inicio gradual para comenzar el tratamiento (41).

ii. Anticuerpos monoclonales

Son glicoproteínas producidas por células B que ejercen su actividad de forma diversa, pueden afectar receptores de factores de crecimiento e inhibición de la proliferación celular y apoptosis. También se ha descrito que generan actividad antitumoral a través de mecanismos inmunológicos y ser vehículos de transporte para otros medicamentos (3).

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal murino que actúa contra el FNT- α . Infliximab se administra en una dosis de 3-5 mg / kg por vía intravenosa cada 2-6 semanas (3). Los efectos adversos observados con Infliximab incluyen infecciones por hipersensibilidad, reacción a la perfusión, náuseas, vómitos, mareos, entre otros.

Otro anticuerpo monoclonal utilizado es el Adalimumab, produce inhibición del FNT- α y tiene mayor afinidad por este que el Infliximab. Puede ser aplicado en forma de ampolla subcutánea con una vida media de hasta por 2 semanas.

Perozans-Lobo y cols (42), trataron a pacientes con EAR severa refractaria con Adalimumab, al cabo de 6 semanas las lesiones activas habían sido resueltas sin recidivas a 12 meses, sin embargo, los efectos secundarios de los anticuerpos monoclonales son muchos, por ello su administración debe

ser de rigurosidad (43), en el caso presentado por Perozans-Lobo no describieron efectos colaterales secundarios.

Por otro lado, está el uso de medicamentos como el Etarnecept, el cual actúa sobre el factor de necrosis tumoral y es usado en enfermedades reumáticas (44). Rzepecki y cols en 2019 (44), hicieron la administración de Etarnecept en paciente con VIH y EAR persistente, obteniendo buenos resultados luego de su administración y la resolución por completo de las ulceraciones luego de 6 meses.

3. Tratamiento con láser

Se reporta en la literatura que el láser promueve la cicatrización (45), sin embargo, no es del todo claro los mecanismos por los cuales actúa, se cree que tiene actividad sobre el citocromo mitocondrial y que al ser estimulado genera ATP, utilizado por la célula para sus diferentes actividades (46,47), no obstante, y a pesar de sus posibles beneficios, Hawkins y cols en 2008, reportan que el láser puede llegar a generar daño sobre los tejidos, específicamente sobre el ADN celular, por lo que su uso debe ser riguroso (48). Aun cuando existe ese riesgo, podría ser de mayor beneficio su empleo, dentro de los que Han y cols describen como: producción de colágeno, vasculogénesis, crecimiento y diferenciación celular, entre otros (49).

Bardellini y cols (47), en uso de láser de diodo para la EAR (longitud de onda de 645 nm, potencia 100 mW, tamaño de punto 1 cm², 30s por cm²) (ver tabla 1), reportaron diferencia estadística significativa en la reducción del dolor y tamaño de las lesiones entre grupo manejado con láser y placebo; describen a los 4 días una reducción del dolor a favor del grupo láser, así como un menor tamaño de las lesiones para este grupo en comparación con el grupo placebo (47). Mekkadath y cols, (46) también obtuvieron eficacia en la reducción del dolor y mejora en la cicatrización con la implementación de láser de diodo (810 nm, 6 J/cm², 0.1 w, por 30 seg) en EAR (ver tabla 1), aunque este último autor no halló diferencia en cuanto a resultados con el Amlexanox.

4. Otros tratamientos

Uso de Omega 3 y probióticos

Otro tratamiento alternativo es el uso de omega 3, Nosratzahi y cols (50) en 2016, realizaron la administración de omega 3 (1000 mg diarios) en pacientes con EAR (ver tabla 1), afirman que se presentó reducción de la sintomatología asociada y cambios en la frecuencia de la aparición de la enfermedad a partir del 5° y 6° mes de inicio del tratamiento. Khouli y cols,

de igual forma reportaron disminución en el número de lesiones, nivel promedio de dolor y tiempo de cicatrización, aún con los resultados obtenidos, recomiendan realizar mayor número de estudios que corroboren la eficacia del tratamiento (51). Se cree que el mecanismo de acción del omega 3 está relacionado con la capacidad de inhibir el proceso inflamatorio, a través de la regulación de la quimiotaxis de leucocitos, producción de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y uniones endoteliales (50,51)

Martins y cols, encontraron una reducción del dolor promedio en pacientes a quienes se les administró probióticos para el manejo de la EAR, establecen que su efecto puede estar relacionado con la modulación en la actividad de genes de la nocicepción como los receptores cannabinoides y también su intervención con la producción de citoquinas. Como efectos adversos de su uso reportan problemas gastrointestinales en los pacientes (52). Trinchieri y cols (53), al suministrar probióticos encontraron una reducción del dolor en los casos, sin describir efectos secundarios.

Conclusiones

El tratamiento para la EAR debe ser elaborado de manera particular e ir acorde a las características clínicas y antecedentes médicos de los pacientes. No existe un tratamiento definido y eficaz para la EAR. Los fármacos de uso tópico son los elementos de primera elección para su manejo, mientras que los sistémicos, deben ser reservados para casos moderados o severos y pacientes con tratamientos refractarios.

El uso de corticoides tópicos muestra buena efectividad para manejo de la sintomatología asociada y mejora en el tiempo de cicatrización, sin embargo, no muestra efectos sobre el tiempo libre de la enfermedad.

Los inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales demuestran eficacia en control del FNT, por lo cual, demuestran resolución de lesiones en casos graves y prolongan tiempo de recurrencia. Se deben realizar mayores estudios.

El láser mejora el período de cicatrización, no obstante, se debe explorar más su mecanismo de acción y sus efectos.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Correspondencia electrónica: jennyorpa21@gmail.com

«Por otro lado, está el uso de medicamentos como el Etarnecept, el cual actúa sobre el factor de necrosis tumoral ...



Referencias

1. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *GMM*. 2018;154(2):598.
2. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(6):542-52.
3. Ranganath SP, Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):ZE08-ZE13. doi:10.7860/JCDR/2016/19519.8643
4. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Aftosis oral recidivante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020;111(6):471-80.
5. Casariego Z, Perez A, Madrazo J. El proceso vasculítico de las úlceras aftosas recidivantes orales podría ser inducido por una microbiota intestinal alterada. Primera parte. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2015;46(3):106-11.
6. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(9):1279-89.
7. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(3):26-36.
8. Zeng Q, Shi X, Yang J, Yang M, Zhao W, Zhao X, et al. The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration: A randomized controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(4):357-64.
9. Hegde S, Ajila V, et al. Evaluation of salivary tumour necrosis factor- α in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur Oral Res*. 2019;52(3):157-61.
10. Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):49-60.
11. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep*. 2019; 11(2): 47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221.
12. Rocca J-P, Zhao M, Fornaini C, Tan L, Zhao Z, Merigo E. Effect of laser irradiation on aphthae pain management: A four different wavelengths comparison. *J Photochem Photobiol B*. 2018;189:1-4. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.016.
13. Boza Oreamuno DDS, MSc YV, Rugama Flores BSND MF. Recurrent Aphthous Stomatitis and Nutritional Deficiencies: Report of Three Cases with Literature Review. *Odovtos - Int J Dent Sc*. 2019;93-103.
14. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser M, Zouboulis CC. The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(40): 665-673. doi: 10.3238/arztebl.2014.0665.
15. Ghorbani A, Akbari J, Boorboor M, Nekoukar Z, Eslami G. Evaluation of zinc sulfate mucoadhesive formulation on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):212.
16. Queiroz SIML, Silva MVA da, Medeiros AMC de, Oliveira PT de, Gurgel BC de V, Silveira ÉJD da. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):341-6.
17. Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, et al. An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):475-81.
18. Bahramian A, Falsafi P, Abbasi T, Ghanizadeh M, Abedini M, Kavooosi F, et al. Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. *J Dent (Shiraz)*. 2018;19(4):295-300.
19. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(2):e168-174.

20. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head and Neck Pathol.* 2019;13(1):91-102.
21. Shah K, Guarderas J, Krishnaswamy G. Aphthous stomatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2016;117(4):341-3.
22. Mimura MAM, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics.* marzo de 2009;64(3):193-8.
23. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health.* 2015;7(5):74-80.
24. Ofluoglu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Namdar-Pekiner F, Tanyeri H. An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral.* 2017;0-0.
25. Soylu Özler G, Okuyucu Ş, Akoğlu E. The Efficacy of Sucralfate and Chlorhexidine as an Oral Rinse in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Advances in Medicine.* 2014;2014:1-3.
26. Kaya Ozden H, Selcuk AA. Is there a role of toothpastes in the development of recurrent aphthous stomatitis? A prospective controlled clinical trial with skin patch testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(1):43-48. doi: 10.1016/j.oooo.2020.10.006.
27. Liu H-L, Chiu S-C. The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Management Nursing.* 2015;16(3):182-7.
28. Öztekin A, Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):186.
29. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, Masalha T, Masalha R. Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. *Can Fam Physician.* 2005;51:844-5.
30. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Arch Immunol Ther Exp.* 2014;62(3):205-15.
31. Gasparini G, Saponaro G, Gasparini D, Foresta E, Azzuni C, Adduci A, et al. The Use of Ropivacaine in Therapeutic Treatment of Oral Aphthosis. *BioMed Research International.* 2018;2018:1-8.
32. Quijano D, Rodríguez M. Topical Corticosteroids in Recurrent Aphthous Stomatitis. Systematic Review. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition).* 2008;59(6):298-307.
33. Shrivastava K, Naidu G, Deshpande A, Handa H, Raghuvanshi V, Gutpa M. Comparative evaluation of the efficacy of topical amlexanox 5% oral paste and triamcinolone acetonide 0.1% oral paste in the treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2018;30:235-40.
34. Abbasi F, Raof M, Khatami R, Shadman N, Borjian-Borojeni F, Nazari F. Effectiveness of Amlexanox and Adcortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(4):e368-72.
35. Akbari N, Asadimehr N, Kiani Z. The effects of licorice containing diphenhydramine solution on recurrent aphthous stomatitis: A double-blind, randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine.* 2020;50:102401.
36. Geckili O, Bektas-Kayhan K, Eren P, Bilgin T, Unur M. The efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide in denture-related mucosal injuries. *Gerodontology.* 2012;29(2):e715-720.
37. Yang Z, Li M, Xiao L, Yi Z, Zhao M, Ma S. Hyaluronic acid versus dexamethasone for the treatment of recurrent aphthous stomatitis in children: efficacy and safety analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(8):e9886.

38. Gong K, Zou X, Fuchs PN, Lin Q. Minocycline inhibits neurogenic inflammation by blocking the effects of tumor necrosis factor- α . *Clin Exp Pharmacol Physiol*.2015;42(9):940-9.
39. Yarom N, Zelig K, Epstein JB, Gorsky M. The efficacy of minocycline mouth rinses on the symptoms associated with recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, crossover study assessing different doses of oral rinse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(6):675-679. doi: 10.1016/j.oooo.2017.02.013.
40. chibler F, Heidemeyer K, Klötgen H-W, Keshavamurthy V, Yawalkar N. Apremilast for treatment of recalcitrant aphthous stomatitis. *JAAD Case Reports*.2017;3(5):410-1.
41. Kolios AGA, Yawalkar N, Feusi A, Kündig T, Boyman O, Nilsson J. Apremilast in Treatment-Refractory Recurrent Aphthous Stomatitis. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1975-7.
42. Perosanz-Lobo D, Latour I, Ortega-Quijano D, Fernández-Guarino M, Torrelo A. Severe recurrent aphthous stomatitis treated with adalimumab: A case report in a teenage patient. *Pediatr Dermatol*.2019;36(6):986-987. doi: 10.1111/pde.14003.
43. Sand FL, Thomsen SF. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors in refractory primary complex aphthosis: a patient series and overview of the literature. *Journal of Dermatological Treatment*.2013;24(6):444-6.
44. Rzepecki V, Reynes J, Le Moing V, Braquet P, Faucherre V, Lohan L, et al. Severe HIV-associated aphthous stomatitis treated with etanercept. *Med Mal Infect*. 2019;49(3):219-220. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.005.
45. Mustafa N shaban, Kashmoola MA, ZulhelmiBaharudin M, Hashim HI, Jabbar OA, Alahmad BEM. A pilot study on the use of biolase in the treatment of recurrent aphthous ulcer. *Braz J Oral Sci*.2018;17:e18464.
46. Jijin MJ, Rakaraddi M, Pai J, Jaishankar HP, Krupashankar R, Kavitha AP, et al. Low-level laser therapy versus 5% amlexanox: a comparison of treatment effects in a cohort of patients with minor aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 ;121(3):269-73. doi: 10.1016/j.oooo.2015.11.021.
47. Bardellini E, Veneri F, Amadori F, Conti G, Majorana A. Photobiomodulation therapy for the management of recurrent aphthous stomatitis in children: clinical effectiveness and parental satisfaction. *Med Oral*. 2020;e549-53.
48. Evans DH, Abrahamse H. Efficacy of three different laser wavelengths for in vitro wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(4):199-210.
49. Han M, Fang H, Li Q-L, Cao Y, Xia R, Zhang Z-H. Effectiveness of Laser Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review. *Scientifica*. 2016;2016:1-12.
50. Nosratzahi T, Akar A. Efficacy of Omega-3 in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Chin J Dent Res*. 2016;19(3):159-64.
51. El Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*.2014;117(2):191-6.
52. Mimura MAM, Borra RC, Hirata CHW, de Oliveira Penido N. Immune response of patients with recurrent aphthous stomatitis challenged with a symbiotic. *J Oral Pathol Med*.2017;46(9):821-8.
53. Trinchieri V, Di Carlo S, Bossu' M, Polimeni A. Use of Lozenges Containing *Lactobacillus brevis* CD2 in Recurrent Aphthous Stomatitis: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ulcers*. 2011;2011:1-6.