

Estudio doble ciego de la eficacia de una solución de ácido hialurónico en spray en el alivio sintomático del dolor y en la disminución del tiempo de cicatrización de las lesiones ulceradas de la mucosa oral.

Manuel Ribera Uribe

Dipòsit Legal: B-37536-2011

<http://hdl.handle.net/10803/48528>

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**ESTUDIO DOBLE CIEGO DE LA EFICACIA DE UNA SOLUCIÓN DE ÁCIDO
HIALURÓNICO EN ESPRAY EN EL ALIVIO SINTOMÁTICO Y EN LA
DISMINUCIÓN DEL TIEMPO DE CICATRIZACIÓN DE LAS LESIONES
ULCERADAS DE LA MUCOSA ORAL**

Manuel Ribera Uribe

Director Tesis: Dr. Luis Giner Tarrida

**ESTUDIO DOBLE CIEGO DE LA EFICACIA DE UNA SOLUCIÓN DE ÁCIDO
HIALURÓNICO EN ESPRAY EN EL ALIVIO SINTOMÁTICO Y EN LA
DISMINUCIÓN DEL TIEMPO DE CICATRIZACIÓN DE LAS LESIONES
ULCERADAS DE LA MUCOSA ORAL**

Memoria presentada para optar a la obtención del título de Doctor

Sant Cugat del Vallés. Enero 2011

Proyecto dirigido por el Dr. Luis Giner Tarrida

A mi esposa, María José, a la que he sustraído horas de vida familiar. Su apoyo incondicional y su presencia me han permitido llegar hasta aquí. A mis hijos Manuel , Víctor y Javier que han sido mi estímulo y la razón de mi esfuerzo . A mis padres que me enseñaron el valor del trabajo y a los que tanto debo.

A Fina que ha compartido tiempo y desvelos en el trabajo diario.

A mis compañeros del CAP Parets que me han animado a seguir y a encontrar el tiempo necesario.

Al Dr. Luis Giner por su inestimable colaboración y su tutela en la elaboración de esta tesis.

A todos los que sabiéndolo o no me han servido de guía en el quehacer cotidiano.

Bellaterra. Enero 2011

1. ÍNDICE

| | |
|---|--------|
| 1. <u>ÍNDICE</u> | pg. IV |
| 2. <u>INTRODUCCIÓN</u> | pg. 1 |
| 3. <u>OBJETIVOS</u> | pg. 4 |
| 4. <u>ESTADO DE LA CUESTIÓN. FUNDAMENTOS</u> | pg. 6 |
| 4.1. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES ULCERADAS | pg. 7 |
| 4.1.1. Aftas | |
| 4.1.2. Aftosis | |
| 4.1.3. Aftoides | |
| 4.2. ETIOPATOGENIA DE LAS LESIONES ULCERADAS | |
| 4.2.1. Úlceras por agresión física | pg. 9 |
| 4.2.1.1. Traumáticas | |
| 4.2.1.2. Mucositis por radiación | |
| 4.2.2. Úlceras por lesión química | pg. 9 |
| 4.2.3. Úlceras por infecciones bacterianas | pg. 10 |
| 4.2.3.1. Gingivitis ulceronecrótica aguda | |
| 4.2.3.2. Sífilis | |
| 4.2.4. Úlceras por infecciones víricas | pg. 10 |

| | | |
|------------|---|--------|
| 4.2.5. | Úlceras por infecciones micóticas | pg. 11 |
| 4.2.5.1. | Candidiasis | |
| 4.2.6. | Úlceras por Estomatitis aftosa oral recidivante | pg. 11 |
| 4.2.6.1. | Clasificación Estomatitis aftosa oral recidivante | pg. 12 |
| 4.2.6.1.1. | Mayor | |
| 4.2.6.1.2. | Minor | |
| 4.2.6.1.3. | Herpetiforme | |
| 4.2.6.2. | Etiopatogenia Estomatitis aftosa oral recidivante | pg. 13 |
| 4.2.6.2.1. | Factores genéticos | |
| 4.2.6.2.2. | Factores infecciosos | |
| 4.2.6.2.3. | Factores inmunológicos | |
| 4.2.6.2.4. | Factores carenciales | |
| 4.2.6.2.5. | Factores alérgicos | |
| 4.2.6.2.6. | Factores traumáticos | |
| 4.2.6.2.7. | Factores hormonales o emocionales | |
| 4.2.6.3. | Diagnostico Estomatitis aftosa oral recidivante | pg. 17 |
| 4.2.7. | Úlceras por S. Behçet | pg. 17 |

| | |
|--|--------|
| 4.2.8. Úlceras por Eritema multiforme | pg. 18 |
| 4.2.9. Úlceras por Pénfigo | pg. 18 |
| 4.2.10. Úlceras por Penfigoide | pg. 18 |
| 4.2.11. Úlceras por Gingivitis descamativa | pg. 19 |
| 4.2.12. Úlceras por Liquen plano | pg. 19 |
| 4.2.13. Úlceras por neoplasias malignas | pg. 19 |
| 4.2.14. Úlceras de etiología variada | pg. 19 |
| 4.3. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES ULCERADAS | pg. 20 |
| 4.3.1. Prevención | pg. 20 |
| 4.3.2. Tratamiento de primera línea | pg. 22 |
| 4.3.2.1. Productos de aplicación local | pg. 22 |
| 4.3.2.2.1. Antisépticos | |
| 4.3.2.2.2. Anestésicos | |
| 4.3.2.1.3. Antiinflamatorios | |
| 4.3.2.1.4. Antibióticos | |
| 4.3.2.1.5. Otros | |
| 4.3.2.2. Productos de Aplicación General | pg. 25 |

| | | |
|------------|--|--------|
| 4.3.2.2.1. | Corticoides Generales | |
| 4.3.2.2.2 | Analgésicos | |
| 4.3.2.2.3 | Antihistamínicos | |
| 4.3.3. | Tratamiento de segunda línea o específicos | pg. 26 |
| 4.3.3.1. | Corticoides orales | |
| 4.3.3.2. | Hormonas sexuales | |
| 4.3.3.3. | Pentoxifilina | |
| 4.3.3.4. | Cromoglicato disódico | |
| 4.3.3.5. | Inmunosupresores o Inmunomoduladores | |
| 4.3.3.6. | Sulfato de zinc | |
| 4.3.3.7. | Colchicina | |
| 4.3.3.8. | Interferón | |
| 4.3.3.9. | Láser | |
| 4.3.4. | Otros | pg. 29 |
| 4.3.5. | Tratamientos naturales | pg. 30 |
| 4.3.6. | Ácido hialurónico | pg. 31 |
| 5. | <u>HIPÓTESIS</u> | pg. 34 |

| | |
|--|--------|
| 6. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> | pg. 36 |
| 6.1. Criterios de selección | pg. 37 |
| 6.2. Criterios de exclusión | pg. 37 |
| 6.3. Aleatorización y enmascaramiento | pg. 38 |
| 6.4. Parámetros de valoración | pg. 39 |
| 6.5. Materiales | pg. 38 |
| 6.6. Procedimiento | pg. 40 |
| 6.7. Valoración de la seguridad | pg. 45 |
| 6.8. Aspectos éticos | pg. 45 |
| 6.9. Descripción de la muestra | pg. 45 |
| 7. <u>RESULTADOS</u> | pg. 50 |
| 8. <u>DISCUSIÓN</u> | pg. 64 |
| 9. <u>CONCLUSIONES</u> | pg.74 |
| 10. <u>PROPUESTAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</u> | pg. 76 |
| 11. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> | pg. 77 |
| 12. <u>ANEXOS</u> | pg. 95 |

2. INTRODUCCIÓN

2. **INTRODUCCIÓN**

Las lesiones ulceradas de la mucosa oral son una de las patologías orales más comunes. Tan solo una de las entidades que la provocan, la más prevalente, la Estomatitis aftosa oral recidivante o recurrente también llamada aftosis oral se presenta en un 20 % de la población y en algunos estudios en hasta un 60 %¹.

Las posibilidades de tratamiento de estas lesiones, al margen del tratamiento etiológico cuando se conoce, son en general inferiores al peso real de la entidad. Sin embargo la influencia que sobre el confort y, en ocasiones, sobre la calidad de vida tiene la gran morbilidad de estas patologías confiere un enorme interés a la búsqueda de explicaciones y sobre todo de soluciones basadas en la evidencia. Lo cierto es que el hecho de que, en general, sus consecuencias sean transitorias hace que los pacientes utilicen tratamientos autoadministrados no siempre basados en la evidencia científica y que pueden generar efectos adversos de diferente índole. Es por ello que la búsqueda e investigación de diferentes productos activos en la curación o mejora de los síntomas y del malestar que producen las ulceraciones orales cobra un interés en términos de salud, entendida esta como un estado de bienestar y no solo como la ausencia de dolor o enfermedad. La experiencia en la utilización del ácido hialurónico en medicina en general ha venido incrementándose en los últimos tiempos en razón de su capacidad de hidratación y de estimular la formación de colágeno. De hecho la existencia de un campo de uso en traumatología y dermatología basada en estas características ha propiciado la extensión de sus aplicaciones a otros campos como el de la estomatología y la mucosa oral donde la mejora de la cicatrización y el dolor van en íntima relación con la adhesión al tratamiento. Es bien cierta la existencia de un numeroso grupo de fármacos, no siempre documentados científicamente, que pretenden aliviar las molestias generadas por las aftas, prueba evidente del interés de la industria en encontrar un paliativo eficaz para una situación de gran prevalencia. La utilización de un fármaco eficaz de una

manera continuada y cómoda es, por tanto, especialmente relevante en este tipo de lesiones en que el paciente tiene tendencia a discontinuar la aplicación del producto tan pronto disminuye la intensidad de las molestias independientemente de que se haya producido o no la curación de la patología.

Ello es lo que ha hecho que , dada la poca documentación científica de que se dispone sobre la mayoría de fármacos utilizados en el tratamiento de las aftas , en este estudio se pretenda analizar la eficacia del ácido hialurónico , en presentación de spray como modo de aplicación sobre la mucosa oral, en el alivio sintomático de las lesiones ulceradas de la mucosa así como en la disminución del tiempo de cicatrización sin dejar de valorar los posibles efectos secundarios producidos durante su uso.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

3.1.1. Valorar la eficacia de una solución de ácido hialurónico aplicada en spray en el alivio del dolor causado por úlceras orales.

3.1.2. Determinar el tiempo de cicatrización de las aftas.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.2.1. Valorar la tolerancia del producto experimentado en relación al placebo

3.2.2. Valorar la influencia del sexo en la variación del dolor

3.2.3. Evaluar la relación entre la intensidad del dolor y la localización de las aftas

4. ESTADO DE LA CUESTIÓN

4. ESTADO DE LA CUESTIÓN. FUNDAMENTOS

Las aftas son pequeñas lesiones de aspecto ulcerado que aparecen en la mucosa oral y que con forma de herida o llaga, se localizan en cualquier zona de la misma produciendo una intensa sensación de ardor o quemazón que ha dado nombre a la entidad (apthai, quemadura). Fue utilizado por primera vez por Hipócrates (460-370 a C) y por Celso ² en la cavidad oral. De las múltiples etiologías que dan origen a las aftas, la Estomatitis aftosa oral recidivante, de la que existe una primera descripción clínica en la forma que hoy conocemos por aftas menores o de Mikulitz, citada en 1898 por von Mikulitz y Kummel ³, es la enfermedad más común de la mucosa oral en el ser humano. En realidad no deja de ser una enfermedad inflamatoria crónica ⁴ caracterizada por la aparición de brotes recurrentes de úlceras en la mucosa oral que suponen una pérdida de sustancia aguda, inicialmente necrótica y por supuesto recidivante. ^{5, 6, 7, 8, 9}

4.1. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES ULCERADAS

Con todo, la variedad de formas, clasificaciones y etiologías hace útil desde el punto de vista conceptual la clasificación propuesta por Grinspan ¹⁰ que divide las lesiones ulceradas orales en:

Aftas verdaderas

Son lesiones dolorosas provocadas por la pérdida aguda de sustancia epitelial de etiología diversa y no definida claramente y de aparición generalmente cíclica. Se identifica con la Estomatitis aftosa oral recidivante.

Aftoides

Son úlceras producidas por diferentes entidades nosológicas conocidas que se inician como lesiones ampollares o vesiculares para evolucionar finalmente a aftas orales. Por tanto, aunque el resultado final es el mismo, no son en sí aftas verdaderas

Aftosis

Son las aftas o aftoides que aparecen en boca y en otras mucosas como manifestaciones orales de enfermedades de carácter sistémico.

4.2. ETIOPATOGENIA DE LAS LESIONES ULCERADAS

La etiopatogenia de las aftas es enormemente variada porque comprende una serie de factores que han originado diversos enfoques terapéuticos. Muestra de ello es la clasificación etiológica que Woods ¹¹ hizo en 1991

- 4.2.1. Úlceras por agresión física
 - 4.2.1.1. Traumáticas
 - 4.2.1.2. Mucositis por radiación
- 4.2.2. Úlceras por lesión química
- 4.2.3. Úlceras por infecciones bacterianas
 - 4.2.3.1. Gingivitis ulceronecrótica aguda
 - 4.2.3.2. Sífilis
- 4.2.4. Úlceras por infecciones víricas
 - 4.2.4.1. Herpes
 - 4.2.4.2. Coxsackie
 - 4.2.4.3. Epstein – Barr
- 4.2.5. Úlceras por infecciones micóticas

4.2.5.1. Candidiasis

- 4.2.6. Úlceras por Estomatitis aftosa oral recidivante
- 4.2.7. Úlceras por Enfermedad Behçet
- 4.2.8. Úlceras por Eritema multiforme
- 4.2.9. Úlceras por Pénfigo
- 4.2.10. Úlceras por Penfigoide
- 4.2.11. Úlceras por Gingivitis descamativa
- 4.2.12. Úlceras por Liquen plano
- 4.2.13. Úlceras por neoplasias malignas
- 4.2.14. Úlceras de etiología variada

4.2.1. Úlceras por agresión física

- 4.2.1.1. Úlceras traumáticas como las de carácter iatrogénico producidas en el curso de tratamientos odontológicos por instrumentos rotatorios o por el algodón al producir desgarros cuando queda adherido a la mucosa en condiciones de extrema sequedad. Del mismo modo son extremadamente frecuentes las úlceras de decúbito producidas por la acción traumática de prótesis sobrestendidas. Suelen ser de poca profundidad y menores de 1 cm en su máximo diámetro.¹¹
- 4.2.1.2. Úlceras por radiación. Son, como la hiposialia, consecuencia directa de la radioterapia, se observan entre los 8 y 15 días del inicio de la misma y son reversibles en torno a los 15-21 días postratamiento.¹²

4.2.2. Úlceras por lesión química

De entre ellas son características las úlceras y erosiones producidas por quemaduras secundarias a la aplicación de aspirina u otros productos cáusticos del tipo del fenol, nitrato de plata, que dan una imagen de pseudomembrana al modo de una quemadura.

También se observan úlceras por la ingesta de productos químicos relacionados con el tratamiento de enfermedades sistémicas como la artritis o el cáncer en las que está debilitada la inmunidad y ello debido tanto a la acción directa sobre la mucosa como a fenómenos de alergia.

Algunos productos como los detergentes o saborizantes que forman parte de los dentífricos pueden producir reacciones ulcerantes.¹³

4.2.3. Úlceras por infecciones bacterianas.

Se ha postulado la relación entre bacterias del tipo de: Streptococcus, Stafilococcus mutans, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis y bacteroides gramnegativas anaeróbicas y la aparición de úlceras sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o afectados de VIH.^{14, 15, 16}

4.2.3.1. Gingivitis ulcero necrótica aguda

De inicio repentino preferentemente en adultos jóvenes y mediada sobre todo por fusospiroquetas es otra causa de úlceras orales de patogenia confusa y que incluye, además de un fácil sangrado en unas papilas "decapitadas" cubiertas por una pseudomembrana amarillenta, un quebranto general con fiebre, dolor y linfadenopatías.

4.2.3.2. Sífilis

En cualquiera de sus estadios presenta lesiones ulceradas con bordes sobreelevados sobre un nódulo duro como corresponde a la lesión primaria o chancro, imágenes lineales de úlceras con costra bien definidas "en rastro de caracol" en la sífilis secundaria y necrosis gomatosas típicas del estadio terciario que puede llegar a perforar el paladar.

4.2.4. Úlceras por infecciones víricas

Los virus son los agentes infecciosos más estudiados, porque con mayor frecuencia originan y desencadenan respuestas inmunológicas

exageradas, que conllevan un desequilibrio entre los mecanismos de defensa y la respuesta inflamatoria en la cavidad bucal, y provocan la aparición de úlceras ¹⁷. Son frecuentes estas situaciones en pacientes VIH positivos.

De hecho los virus más estudiados son, desde antiguo, el virus herpes simple, la varicela-zóster, los citomegalovirus, el coxsackie, el Epstein-Barr y el de la inmunodeficiencia humana.^{18, 19}. Estos son capaces de dañar la mucosa oral al ser reactivados por el estado de inmunodisregulación presente en los pacientes, como se ha descrito en infectados por el virus varicela-zóster y citomegalovirus.²⁰

Los pacientes con úlceras aftosas recurrentes presentan unos títulos mayores de IgM contra el Virus Zoster-Varicela y contra el citomegalovirus que los sujetos control.²⁰

Con todo, la relación entre virus y aftas es controvertida puesto que algunos no han podido demostrar la presencia de virus en las lesiones ulcerosas aisladas mediante técnicas de inmunofluorescencia. Lo cierto es que existe una relación entre las entidades nosológicas específicas como el herpes y la enfermedad pies, manos, boca, la herpangina y otras y la aparición de aftas orales.

4.2.5. Úlceras por infecciones micóticas

Entre las diferentes manifestaciones clínicas de la candidiasis podemos encontrar la aparición de úlceras especialmente en relación con candidiasis pseudomembranosa en pacientes inmunodeprimidos.²¹

4.2.6. Úlceras por Estomatitis aftosa oral recurrente

La Estomatitis aftosa oral recurrente, también llamada recidivante, es una controvertida entidad cuyo origen sigue en discusión. Si bien su morbilidad es

muy alta, la intensidad de las manifestaciones puede ser muy variable en función de la forma clínica y de los desencadenantes. En cualquier caso, pese a la frecuencia de manifestaciones dolorosas derivadas de las aftas, no disponemos, en muchos casos, de una eficaz capacidad resolutive.

Las posibilidades de tratamiento o prevención siguen siendo inferiores al peso real de la entidad que según los autores presenta una elevada prevalencia que, como se ha indicado oscila, con una importante variabilidad dada por la falta de homogeneidad en los estudios, entre el 20 % y el 60 % de la población¹. Es más frecuente entre clases sociales altas y en la mujer que en el hombre^{22, 23} aunque no todos los autores ven diferencias entre sexos^{24, 25} y parece ser que afectan en menor manera a sujetos negros y árabes. Aparecen en cualquier época con ligero predominio en primavera y otoño. Suele manifestarse preferentemente entre los 10 y 40 años (el 50 % de los que las padecen las presentan antes de los 20) para ir cediendo hasta desaparecer a partir de los 70.^{1, 2, 22, 26} Por otra parte la Estomatitis aftosa oral recidivante es la forma más frecuente de aftas en niños.^{26, 31}

4.2.6.1. Clasificación Estomatitis aftosa oral recidivante

La clasificación clínica más aceptada es la que propuso Lehner en 1968³², que posteriormente modificó Cooke³⁴ y que han utilizado diversos autores en publicaciones posteriores^{35, 36}. Según ella la Estomatitis aftosa oral recidivante puede presentar tres formas clínicas referidas como:

4.2.6.1.1. Estomatitis aftosa minor

Es la forma más común. Un 80 % de las Estomatitis aftosas recidivantes se presentan en forma de úlceras de pequeño tamaño, entre 1 y 10 mm, generalmente en torno a los 5 mm, con unos pródromos de dolor y escozor que a continuación dejan paso a una úlcera más o menos dolorosa en función de la localización. Habitualmente son lesiones bien definidas, con un centro necrótico, un margen ligeramente elevado y un halo eritematoso a su alrededor.³⁷

Bagán en un estudio sobre 93 pacientes³⁸ describe que el 71 % son formas Minor, el 21,5 % formas Maior y tan solo el 7,5 % Estomatitis herpetiformes.

Se presentan de manera casi exclusiva en zonas no queratinizadas de la mucosa: labios, mejillas y lengua y raramente en encía, paladar y dorso de la lengua. Curan de manera espontánea sin dejar secuelas en el plazo de 10 a 14 días.

4.2.6.1.2. Estomatitis aftosa maior

La Estomatitis aftosa maior, periadenitis mucosa necrótica o enfermedad de Sutton³⁹ es una forma más grave y más infrecuente de Estomatitis aftosa oral recidivante que aparece de forma aislada, con predilección por paladar blando y faringe, labios y lengua, con una ulceración más profunda y dolorosa, asociada en ocasiones a adenopatías satélites.⁴⁰ Alcanza tamaños superiores a los 10 mm y curan al cabo de un mes dejando a menudo cicatriz⁴¹.

4.2.6.1.3. Estomatitis herpetiforme

Es la más forma menos frecuente. También citadas como úlceras de Cooke⁴² son las de tamaño más pequeño, de 0,5 a 3 mm, y aparecen en número elevado, hasta 100 lesiones que tienen tendencia a unirse lo que las hace más dolorosas. Su período de cicatrización puede alcanzar hasta los 10 días y presentan mayor prevalencia en el sexo femenino.

4.2.6.2. Etiopatogenia Estomatitis aftosa oral recidivante

En la aparición de las aftas influyen diferentes causas de las cuales no se conoce en qué medida son el origen o simplemente factores desencadenantes. Ello es así porque el sustrato histológico de la Estomatitis aftosa recidivante es compartido por numerosos procesos sistémicos y locales.^{43, 44} Por tanto la etiopatogenia de la Estomatitis aftosa oral recidivante está en discusión aunque existen diversos factores que influyen y que explicamos a continuación.

4.2.6.2.1 Factores genéticos

Diversos trabajos han estudiado la influencia de los genes que codifican las interleucinas IL-1b IL-6, IL 10, IL 12 en el aumento de riesgo de Estomatitis aftosa oral recidivante ^{45, 46} y el aumento de los antígenos leucocitarios A2, B12, DR2, DR5, A28, DR7, MT3 y DRw9 ^{47, 48, 49, 50, 51, 52} así como una fuerte asociación entre la presencia de HLA- B52, HLA- B51 y HLA-B44 ⁵³. Algún autor afirma que el 50 % de los familiares en primer grado de los pacientes con Estomatitis aftosa oral recidivante también sufren el problema. ⁴⁷

4.2.6.2.2 Factores infecciosos

Desde tiempo atrás se ha sugerido una relación directa entre las infecciones de todo tipo y la presencia de aftas. ⁴³ De entre los agentes infecciosos destacan los virus por el número de estudios y la asociación con deficiencias inmunitarias ⁵⁵ pero también se ha involucrado a infecciones bacterianas del grupo de *Stafilococo mutans*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* etc. siendo difícil demostrar cuales de las aftas producidas en presencia de estas infecciones son verdaderas y cuales son aftosis. También hay referencias en el mismo sentido con las infecciones micóticas, cándidas, histoplasmosis, *aspergillus*, micormicosis sobre todo en pacientes con inmunodepresión. Recientemente ha surgido una interesante línea de investigación que relaciona al *helicobacter pylori* con las aftas orales. ^{56,57}

4.2.6.2.3 Factores inmunológicos

La explicación etiológica más actual se basa en la presencia de alteraciones de los mecanismos de defensa del organismo tanto a nivel salivar ⁵⁸ como, sobre todo, general. ^{59,60}

En primer lugar debe haber una susceptibilidad para desarrollar procesos de autoinmunidad y en segundo lugar una existencia de alteraciones en

la inmunidad celular y humoral que tiene su origen en un desequilibrio entre la interleucinas moduladoras y las inflamatorias en beneficio de las últimas y del mismo modo ,una relación cambiante en función del momento evolutivo de la Estomatitis aftosa oral recidivante, entre los linfocitos T4 y T8 lo cual posibilita la aparición de aftas especialmente en pacientes con inmunosupresión.^{60, 61, 62, 63} .

La liberación de interleukinas y otros mediadores por parte de los linfocitos T4 activados permite:

- A. La proliferación de linfocitos B que se diferencian en células plasmáticas dando origen, al unirse a los Ag específicos de la célula aftosa, a inmunocomplejos Ag-Ac (inmunidad humoral).

Estos inmunocomplejos permiten la estimulación de la agregación plaquetaria y ésta, la liberación de aminas vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular favoreciendo la inflamación y el halo que circunda el afta.

- B. Los inmunocomplejos también permiten, la fijación al complemento y a través de ello una reacción en cadena que atrae a los leucocitos hacia el foco lesional con objeto de que éstos fagociten los citados inmunocomplejos (reacción tipo Arthus) y al hacerlo liberen distintas sustancias químicas que perpetúen la inflamación y la lesión aftosa.
- C. Por último, los inmunocomplejos (junto con las interleucinas IL-1 y IL-2, con fracciones del complemento y otros productos de la reacción) favorecen la activación de los macrófagos que aumentan la fagocitosis y por tanto la inflamación en la lesión.

La interleucina 2 también induce la estimulación de los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos mediante una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células (inmunidad celular).

4.2.6.2.4 Factores carenciales

Clásicamente se ha relacionado las deficiencias en vitamina C, hierro, zinc, calcio, hipoproteinemias y especialmente los déficits de vitamina B⁶⁴ con un factor etiológico en la Estomatitis aftosa oral recidivante aunque, en ausencia de patología previa, los estudios han ido reduciendo las posibles causas a la existencia simplemente de déficit en la Vit B12.⁶⁵

4.2.6.2.5 Factores alérgicos

Diversos autores han venido relacionando determinados alimentos y sustancias con la posibilidad desencadenar episodios de Estomatitis aftosa oral recidivante.^{65,66} Se describen en el listado extraído de Woo⁶ : leche de vaca⁶⁷, gluten, alforfón, trigo integral, Centeno, cebada, chocolate, nueces, marisco, soja, tomates, manzanas, queso, higos, limón, vinagre, mostaza de Dijon, piñas, harina de trigo, avena, colorantes, conservantes, test cutáneos de manera más significativa al ácido benzoico, níquel, parabenos, dicromatos y en menor medida al mercurio, aromatizantes, metilmetacrilato, fósforo y bálsamo de Perú.

4.2.6.2.6 Factores traumáticos

Hay autores que afirman que hasta el 75 % de las aftas son secundarias a microtraumas orales.⁶⁸ Por otra parte y de manera sorprendente parece que el tabaco ejerce un efecto protector sobre la aparición de las úlceras posiblemente por la queratinización de la mucosa^{69,70} del mismo modo que el cese del hábito puede precipitar la aparición de Estomatitis aftosa oral recidivante.

4.2.6.2.7 Factores emocionales u hormonales

Factores como el estrés se relacionan con la Estomatitis aftosa oral recidivante^{71, 72} mientras que otros como los trastornos hormonales, menstruación, menopausia o embarazo no han demostrado evidencias positivas.⁷³

4.2.6.3 Diagnóstico Estomatitis aftosa oral recidivante

El diagnóstico es clínico y la semiología permite etiquetar el cuadro en una de las tres formas descritas en el apartado de clasificación. No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de la enfermedad pero sí la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con el resto de lesiones ulceradas descritas. De hecho la anatomía patológica de la lesión aftosa es totalmente inespecífica apareciendo una pérdida epitelial con infiltrado leucocitario propio de la inflamación (neutrófilos, linfocitos y monocitos) y necrosis, a la par que la presencia de tejido de granulación con proliferación endotelial y fibroblástica en los bordes de la úlcera. Todo ello en función del estadio evolutivo en el que se encuentre el proceso.^{74, 75}

4.2.7 Úlceras por Enfermedad de Beçhet

La enfermedad de Beçhet ⁷⁶ es un proceso inflamatorio crónico, multisistémico de etiología discutida pero que probablemente basa su patogenia en una vasculitis de origen autoinmune. Tiene, para algunos autores, por tanto, puntos en común con la Estomatitis aftosa oral recidivante.⁷⁷

Clásicamente se manifiesta a través de la tríada: úlceras orales, que es el hallazgo más constante, úlceras genitales y lesiones oculares en forma de uveítis recurrente con hipopion y a veces queratitis. Últimamente se propuso establecer el criterio de Enfermedad de Beçhet en base a la presencia de úlceras orales observadas por el médico en al menos tres veces en un año junto a al menos dos de los siguientes criterios:

Aftas genitales o sus cicatrices.

Uveítis anterior, posterior o presencia de células en el vítreo mediante el examen con lámpara de hendidura; o vasculitis retiniana observada por el oftalmólogo

Eritema nodoso observado por el paciente o el médico o lesiones pápulo-pustulosas o nódulos acneiformes observados por el médico una vez pasada la adolescencia y que no estén bajo tratamiento con corticoides.

La prueba de patergia cutánea positiva, que consiste en inyectar 1 cm³ de suero fisiológico intradérmico en el antebrazo del paciente. Se considera "positiva" si se desarrolla una pústula sobre una base eritematosa.

Todo ello nos permite llegar a la conclusión que este paciente presentaba la enfermedad de Behcet.⁷⁸

4.2.8 Úlceras por Eritema multiforme

Las formas menores de eritema multiforme, las que establecen lesiones con forma de "escarapela" en piel, es decir, una mácula redondeada con una vesícula o una pápula en el centro aparecen en mucosa oral en forma de mácula, vesículas o ampollas que rápidamente progresan dando úlceras orales pseudomembranosas o con costras. La etiología, no suficientemente aclarada, se relaciona con infecciones, reacciones autoinmunes, consumo de fármacos y otras causas.⁷⁹

4.2.9 Úlceras por Pénfigo

Las lesiones orales del pénfigo suelen ser erosiones dolorosas persistentes de base eritematosa y que afectan sobre todo a labios, mucosa yugal, borde de la lengua y encías con signo de Nikolsky positivo y presencia de células acantolíticas con núcleos grandes e hipercromáticos o células de Tzanck.⁸⁰

4.2.10 Úlceras por Penfigoide

El penfigoide benigno o bulloso es una lesión autoinmune con afectación en mucosas, no exclusivamente oral, que presenta ampollas en encía adherida o paladar blando y que se acaban rompiendo dando úlceras grandes y bien definidas que en ocasiones dejan cicatriz.⁸¹

4.2.11 Úlceras Por Gingivitis descamativa

La Gingivitis descamativa es más una manifestación del penfigoide benigno limitada a la encía adherida que una entidad específica. Se presenta como una encía fina, brillante, eritematosa y dolorosa que, en otras localizaciones como en paladar, mucosa yugal o labios, puede dar vesículas-ampollas que se rompen dejando una pseudomembrana que cubre la ulcera resultante.⁸²

4.2.12 Úlceras por Liquen plano

La forma erosiva de liquen plano en la mucosa oral se manifiesta por lesiones erosivas que coexisten con otros formatos de la enfermedad como placas, pápulas e incluso con manifestaciones de gingivitis descamativa. En este contexto la presencia de úlceras es un diagnóstico diferencial con otras lesiones ulceradas y al margen de la clínica, que es determinante y en general suficiente, puede tener interés la realización de biopsias de la zona afecta.^{83, 84}

4.2.13 Úlceras por neoplasias malignas

La neoplasia más frecuente de la cavidad oral, el carcinoma escamoso, se presenta muy frecuentemente como una úlcera sobre todo en borde de lengua, suelo de boca, encía inferior y mucosa oral o trígono de evolución larga y no dolorosa y de aspecto irregular. En sus fases iniciales pueden ser controlados con cirugía y/o radioterapia, posteriormente, el índice de recurrencias y de metástasis es elevado.⁸⁴

4.2.14 Úlceras de etiología variada

Hay un amplio listado de úlceras de etiología desconocida o no suficientemente aclarada como la sialometaplasia necrotizante. Algunas relacionadas con enfermedades sistémicas, como la colitis ulcerosa, la Enfermedad de Crohn o el Síndrome de Reiter, otras que pueden aparecer aisladas remedando un síndrome aftoso como el Síndrome de Magic o la Aftosis bipolar de Newton.

4.3. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES ULCERADAS

En razón a la etiopatogenia de las lesiones ulceradas, el primer nivel de tratamiento se establece en relación a los aftoides o aftosis y consiste en el tratamiento de la entidad nosológica causante o de la enfermedad sistémica responsable. En cuanto a las aftas propiamente dichas, probablemente el determinante más específico a la hora de decidir el tratamiento es tener en cuenta que la demanda del paciente va especialmente encaminada en primera instancia a aliviar el dolor y por tanto el objetivo del profesional es, además de esto, el espaciar los brotes, acortar la duración de las lesiones y evitar los factores desencadenantes ^{86, 87, 88}.

Así pues partiendo desde el primer nivel de actuación que es la prevención en la aparición de las lesiones describiremos cada uno de los posibles tratamientos.

4.3.1. Prevención

Para poder elegir el tratamiento más adecuado a cada paciente debemos diagnosticar las aftas y su relación con el agente desencadenante. Una vez establecido esto el primer paso será la corrección del mismo ⁸⁷. Cuando el origen está en un traumatismo, una de las causas más comunes, lo más evidente será evitarlo. Es frecuente por ejemplo encontrar aristas cortantes producidas por piezas dentales o restauraciones dañadas, alimentos de textura dura o por elementos protésicos o técnicas de cepillado agresivas.

Siguiendo en el aspecto preventivo es especialmente importante el mantenimiento de una correcta nutrición que favorezca el adecuado trofismo de la mucosa evitando comidas o bebidas ácidas, bebidas carbónicas, alimentos de textura capaz de producir erosiones o irritaciones y también garantizar un correcto estado nutricional e hídrico.

Cuando nos encontramos ante un déficit alimentario el primer paso será corregir dicho déficit a menudo manifestado a través de una deficiencia ,por ejemplo, de vitamina B12.⁸⁹

En algunos casos convendrá evitar algunos alimentos (dieta por eliminación) tales como chocolate, café, cereales, almendras, fresas y alimentos que contengan gluten por las posibles intolerancias que puedan causar⁹⁰ y que se manifiestan mediante la aparición de aftas. Algunos autores que relacionan la aparición de las aftas con situaciones de estrés proponen controlar o prevenir el problema mediante técnicas de relajación o ansiolíticos.

Del mismo modo y en base a que otro posible factor predisponente es el desequilibrio hormonal (pacientes embarazadas o que toman anticonceptivos)⁷³ se proponen actitudes expectantes hasta finalizar la gestación o el uso de alternativas en la anticoncepción.

Por último, el tabaco. Como sabemos el tabaco es causante de numerosas afecciones. Debido a su poder irritante se cita como factor predisponente aunque cabe destacar que se han descrito diferentes y contradictorias opiniones sobre este aspecto. En general encontramos que en la mayoría de ellos se describe al tabaco como un factor preventivo en la aparición de aftas. Se habla de que en fumadores hay una disminución de la prevalencia de Estomatitis aftosa oral recidivante ya que se aumenta la queratinización de la mucosa oral⁹¹. También hay estudios sobre el control de la frecuencia de aparición de los brotes de lesiones mediante el uso de tabletas de nicotina en pacientes no fumadores⁹². Hay también estudios que demuestran que la mayoría de pacientes que sufren Estomatitis aftosa oral recidivante no son fumadores⁹² e incluso que hay menor prevalencia en pacientes potencialmente fumadores⁹³.

Además, como hemos citado anteriormente hay que tener en cuenta que si la causa de las aftas es debida a una enfermedad específica habrá que, en colaboración con el médico que trate al paciente de la misma, tener en cuenta los aspectos preventivos propios de la enfermedad en cuestión.

4.3.2. Tratamiento de primera línea

Cuando el origen del proceso es una entidad específica la actuación terapéutica va encaminada al tratamiento de la misma ⁹⁴. En cualquier caso, el paciente solicita un alivio rápido del dolor y las molestias y cuando menos una disminución en la frecuencia de aparición de las aftas. El armamentarium para conseguirlo se compone de fármacos de administración tópica a través de geles, cremas, colutorios, pomadas, espráis, y también de otros de uso general. Tanto unos como otros mejoran la sintomatología aunque sus efectos secundarios e interacciones son diferentes.

4.3.2.1 Productos de aplicación local

En general son los que se utilizan en primer lugar y suelen ser eficaces en el alivio de la sintomatología pero no siempre controlan los brotes intensos o las recidivas frecuentes. Tampoco suelen ser suficientes cuando las lesiones forman parte de un cuadro general o de una patología sistémica.⁹⁵

4.3.2.1.1 Antisépticos.

Digluconato de clorhexidina ⁸⁹, en concentración al 0,12-0,20 % como colutorio o en forma de gel al 1 %.^{86, 96} Tanto de una como de otra manera se usa en enjuagues o aplicándolo sobre las lesiones tres veces al día tras las comidas. Esto favorece la curación de la úlcera ya que se evita la sobreinfección. Algunos estudios nos indican su carácter reductor del número de úlceras diarias, aumentando también el intervalo de aparición entre las mismas, aunque sin prevenir su recurrencia ⁹⁷.

La benzidamida en colutorio al 0,15 % 3 veces al día durante 4 semanas, un antiséptico con propiedades antiinflamatorias al igual que el triclosan ⁹⁸, para los cuales no se han descrito grandes diferencias significativas.

4.3.2.1.2 Anestésicos

Si lo que queremos es aliviar con rapidez el dolor, usaremos los anestésicos, teniendo en cuenta que su efecto es pasajero. Entre ellos encontramos la lidocaína en gel o espray al 5 %. Producen una disminución del dolor ¹⁰⁰, por lo que su aplicación será mientras éste persista.

La benzocaína ⁶ en orabase, en pasta o gel al 20 %, como utilizan algunas marcas en el mercado, permite aliviar el dolor de manera instantánea. Se usa aplicándolo cada seis horas ya que, además, por su forma galénica produce una barrera protectora que permite que la cicatrización natural se produzca más rápidamente.

En su momento se usó el hidrocloreuro de diclonina al 0,5 % o al 1 % 3 ó 4 veces al día ⁸⁷, pero actualmente está retirado del mercado. Se ha utilizado con buenos resultados una mezcla de lidocaina viscosa, pectina/caolín y difenhidramina ⁶.

4.3.2.1.3 Antiinflamatorios

Un enjuague potente es el metilsalicitato. Usándolo dos veces diarias durante seis meses, se observó menor duración y severidad de Estomatitis aftosa oral recidivante ¹⁰¹.

El deglicirricinato potásico y el Ácido glicirretínico, con propiedades antimicrobianas y antivirales, actúan inhibiendo el metabolismo del cortisol y de la prostaglandinas E₂ y F₂ de tal modo que aumentando los niveles de prostaglandinas y cortisol lo cual favorece la curación de las úlceras. ¹⁰²

El ácido 5-amino salicílico tópico en crema, fármaco de uso habitual por vía oral en los pacientes afectos de colitis ulcerosa (Mesazalina), también se ha visto que mejora los síntomas y reduce el tiempo de cicatrización. ^{103, 104}

La azelastina por vía oral en un estudio redujo la molestia y recurrencia de las aftas, durante seis meses. ⁶

Dentro de los antiinflamatorios se utilizan, de manera profusa, los corticoides. Entre ellos:

A. Hidrocortisona 2,5 mg en comprimidos 4 veces al día durante 3 ó 4 semanas.^{6,105}

B. Betamesona -17- valerato en pastillas para disolver en la boca de 0,1 mg de 3 a 4 veces al día.^{86, 87 ,106 ,107 ,108}

C. Fluocinónida al 0,5 % en gel 3 veces al día^{86,108} aunque suele ser más usado en afecciones de la piel. En otros casos se ha usado a una concentración de 0,05 % en orabase 5 veces al día durante 6 semanas.

D. Fluocinolona entre 0,05 y 0,1 % en orabase ó crema.^{8, 86 ,97 ,110}

E. Acetónido de triamcinolona entre 0,05 y 0,1 % en orabase, en solución acuosa ó como pasta dentrífica¹¹⁰, 4 veces al día durante dos semanas ó hasta la curación de las mismas.

F. Propionato de clobetasol al 0,025 % en orabase o al 0,05 % en pasta adhesiva 2 ó 3 veces diarias, en pacientes con Estomatitis aftosa oral recidivante.^{6, 86,111 ,10}

G. Carbenoxolona en orabase⁹⁹ o en solución⁸⁵, la cual disminuye la frecuencia y gravedad debido al aumento de las prostaglandinas protectoras de la mucosa oral.⁶

4.3.2.1.4 Antibióticos

Tetraciclinas, 250 mg disueltos en 10 ml de agua o minociclina al 0,2% en solución acuosa^{6, 96, 112} La solución se utiliza como enjuague. Es muy útil en la forma herpetiforme. Inhibe la actividad de la collagenasa aliviando en disconfort producido por las lesiones.^{87 ,113}

4.3.2.1.5 Otros

Amlexanos, reducen el eritema y el tamaño de la úlcera.^{6, 86}. Varios estudios donde se usaron amlexanos al 5 % en pasta demuestran reducción en el tamaño, dolor y duración de las úlceras aplicándolos 4 veces al día durante dos semanas ó hasta la remisión de las mismas.^{114, 115}

Prostaglandinas E₂ en gel, 0,5 mg dos veces al día durante 10 días^{6, 116} las cuales producen una disminución de las aftas.¹¹⁷

Por otro lado está la carmelosa o cianocrilato, ambas se usan para proteger la zona aliviando el dolor, 4 veces al día durante dos semanas. Aunque hay pocos estudios sobre ellos.^{110, 118, 119, 120, 121}

4.3.2.2 Productos de aplicación general

4.3.2.2.1 Corticoides Generales

A. Triamcinolona. Las infiltraciones perilesionales están indicadas en las aftas mayores, muy dolorosas y con lenta cicatrización. Se usa

un preparado de Triamcinolona (0,5 mg por cada 2,5 cm² de lesión) a una concentración de 25 mg/ml o para úlceras de gran tamaño a una concentración de 10mg/ml.⁶

B. Acetónido de triamcinolona en comprimidos de 8 mg, 3 veces al día. o bien en gel al 0,1 %.¹²²

C. Prednisona en tabletas de 20 mg, 2 diarias durante 5 días y luego 1 diaria durante una semana más.

D. Colutorio de dexametasona (0,5 mg/5 ml), un glucocorticoide muy potente.⁸⁶

4.3.2.2.2 Analgésicos

En algunas ocasiones se opta por dar fármacos buscando su efecto analgésico, como el caso del ibuprofeno, a los pacientes a los que las úlceras les provocan disfagia y por lo tanto alguna alteración nutricional más, por ejemplo en pacientes jóvenes e inmunodeprimidos.

4.3.2.2.3 Antihistamínicos

También se usa la difenhidramina, en pastillas 50 mg cada 24 h o el elixir de difenhidramina con una concentración de 12,5 mg/5ml, un antihistamínico que hay que manejar con cuidado debido a sus efectos, como la inhibición de recaptación de serotonina.

4.3.3. Tratamientos de segunda línea y/o específicos

Si en tratamiento local no da el resultado esperado, ó el paciente tiene una enfermedad de base pasamos a la segunda línea de tratamiento o a los tratamientos específicos de la enfermedad de base.

4.3.3.1 Corticoides orales

Hemos visto que su utilización puede ser un recurso de primera línea en casos de Estomatitis aftosa oral recidivante mayores donde no hay respuesta a los agentes tópicos . Son muy eficaces debido a que el paciente encuentra el alivio al dolor. Por otra parte cabe destacar que, además, los corticoides orales forman parte del tratamiento específico de algunas enfermedades sistémicas que se manifiestan con la aparición de lesiones ulceradas en la mucosa oral. Es en este sentido y teniendo en cuenta que, si bien son como hemos citado anteriormente, tratamientos de primera línea inespecíficos también los son de segunda línea en tanto que forman parte del tratamiento de múltiples enfermedades sistémicas que cursan con la presencia de aftas .En estos casos y teniendo en cuenta las reacciones secundarias que conlleva la administración de corticoides vía oral de manera continuada, hay que valorar sus posibles efectos secundarios.

4.3.3.2 Hormonas sexuales

En los casos de aftosis agravadas por el ciclo menstrual, como el etinilestradiol y la progesterona.⁷³

4.3.3.3 Pentoxifilina

Es un recurso utilizado cuando no hay respuesta a los medicamentos tópicos.¹²⁴ Aumenta la flexibilidad de los glóbulos rojos y mejora el flujo sanguíneo. También aumenta la motilidad y la quimiotaxis de neutrófilos y reduce la aglutinación de los mismos. De esta manera sus propiedades antiinflamatorias hacen que disminuya la producción de citoquinas y por lo tanto ejercen una actividad sobre los leucocitos.^{124, 110, 108}

4.3.3.4 Cromoglicato disódico.

Tan solo se ha demostrado que incrementa el intervalo entre las recidivas.¹²⁵

4.3.3.5. Inmunosupresores o inmunomoduladores

Podemos encontrar la azatioprina 50 mg dos veces al día y La ciclosporina que suprime la respuesta de anticuerpos linfocito-dependientes^{126, 6} aunque hay estudios contradictorios.^{86, 108}

Se utiliza también la talidomida, posiblemente por su efecto inmunomodulador. La dosis es 100 mg al día entre 2 y 3 meses.^{86, 108} Es teratógena por lo que debe controlarse su administración en mujeres en edad fértil. Se usa en aftas que no responden a otros tratamientos¹²³ y en pacientes VIH-positivos. Inhibe la patogénesis de la vasculitis por inmunocomplejos y reduce la quimiotaxis neutrófila.¹⁰⁹ Además se demostró que hacía desaparecer el dolor y acortaba las recidivas e incluso aceleraba la cicatrización.¹²⁷

El levamisol se usa en un estudio a dosis de 150 mg repartidos en tres tomas al día, 2 días a la semana, durante dos meses, consiguiendo una mejoría significativa en el 64 % de los pacientes ya que permite conseguir una disminución del número de úlceras y del tiempo de cicatrización.^{32, 34} Su uso está muy controvertido tanto por su eficacia como por los efectos secundarios que produce, tales como el riesgo de agranulocitosis¹⁵⁹. Es por ello que a veces se suele usar la timopentina en su lugar.

4.3.3.6 Sulfato de zinc

Algunos autores han demostrado la utilidad del sulfato de zinc con dosis de 660 mg al día, o bien combinando 300 mg orales con pomada de sulfato de zinc al 1 %.¹²⁸

4.3.3.7 Colchicina

En dosis de 0,6 mg, tres veces al día. Tiene un gran poder antiinflamatorio⁶. También es antimicótico, actúa inhibiendo la división celular ya que inhibe la polimerización de proteínas.^{129, 130, 131, 133} Se ha usado también, a dosis comprendidas entre 1 y 3 mg, asociada a la Talidomida.¹³² Inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares.^{9, 131} Hay que tener en cuenta sus efectos adversos (entre los que podríamos encontrar vómitos, gastralgias, amenorrea, dismenorrea y alopecia entre otros) además de la posibilidad de interacción con otros fármacos, lo cual obliga a evitar administrarlo a paciente diabéticos, hipertensos y con insuficiencia renal crónica⁹⁹.

4.3.3.8 Interferón

Como alternativa de tratamiento ante alguna patología concreta se puede usar a dosis de 1200 UI por día en colutorio enjuagando y tragando la solución posteriormente.⁸⁷ El problema son sus numerosos efectos secundarios.

4.3.3.9 Láser

El láser de dióxido de carbono, muy usado en cirugía, también se utiliza para aliviar el dolor y la inflamación de las aftas. En otras ocasiones se usa el láser de Helio-Neón, que además corrige los efectos de sangrado.^{87, 151}

4.3.4 Otros

Además de los anteriores se han intentado diversos tratamientos con: aciclovir ⁸⁷, isoprinosina ¹³⁵, longovital ¹³⁶, hidroxiurea (sobre todo en pacientes HIV positivos), pero sin obtener diferencias significativas hasta el momento. Del mismo modo se usa la dapsona ¹⁶³ que ha demostrado capacidad de reducción de las lesiones.

Por otro lado, encontramos las cremas de áloe vera. El áloe vera tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Se usa de forma tópica, aplicando el gel que se obtiene de la rama al abrirla transversalmente en dos directamente, o bien se usa el acíbar, el líquido concentrado que cae de las ramas una vez abierta y que se deja espesar con calor tanto natural como artificial. Los ingredientes más importantes que encontramos en el aloe vera son la glucosa y manosa (azúcares). Es por tanto la aplicación tópica del mucílago que podemos extraer de la rama del aloe vera lo que tiene un efecto antiinflamatorio.¹³⁷

También existen aplicaciones de cloruro de zinc al 10 %, de nitrato de plata al 20 %, de ácido crómico al 0'5 %, y de aureomicina. ²⁵

4.3.5 Tratamientos naturales.

La prevalencia de las aftas y su cotidianidad ha generado además multiplicidad de tratamientos basados en la experiencia popular. Sus cualidades se basan en las propiedades de los componentes químicos derivados de las plantas pero su eficacia no está contrastada en estudios científicos ya que los modos de preparación, las dosificaciones y la variedad de las mezclas son por sí mismas muy dispares. Se los presenta como una alternativa más natural y son los llamados remedios "caseros".

En base a esta experiencia popular podemos aplicar directamente diferentes productos sobre las úlceras para ayudar a que éstas desaparezcan ó a acelerar la cicatrización. Entre ellos estaría mezclar una cucharada sopera de bicarbonato y un poco de agua hasta que se obtenga una pasta que se pone directamente sobre la llaga y se debe conservar en la boca hasta que el bicarbonato se disuelva gradualmente, aplicar mostaza molida sobre la llaga tres veces al día, una gota de agua oxigenada sobre las aftas, exprimir algunas hojas de hoja de la fortuna (*Bryophyllum calycinum*) y aplicarlas.

Del mismo modo una mezcla a base de 3 a 5 gotas de árbol de té, canela ó sándalo y manzanilla, ya que tienen propiedades antiinflamatorias y previenen la infección por hongos además de calmar el dolor. Se aplica 2 ó 3 veces al día, después de cepillarse los dientes.

También se usa como colutorio las infusiones de té, manzanilla, botón de oro, frambuesas rojas, salvia, fresas húmedas o una mezcla, en partes iguales, de agua tibia y vinagre de manzana o mediante una mezcla de 1 gota de aceite esencial de geranio en un vaso de agua caliente, las infusiones de caléndula tres veces al día, de zarzamora o igualmente, realizando enjuagues bucales 3 ó 4 veces al día, una mezcla a base de romero, castaño, espliego y agua.

Uno de los productos más conocidos son los enjuagues con tomillo, debido a su efecto desinfectante y a la acción antiséptica del timol. Se aconseja llevarlo a ebullición y parar inmediatamente sin dejarlo hervir más tiempo.

4.3.6 El ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polímero descubierto en 1934 de origen natural y que forma parte de la matriz extracelular del tejido conectivo. Químicamente, es un glicosaminoglicano, que está constituido exclusivamente por unas 50000 unidades disacáridas repetidas de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina por molécula.^{138,139}

Tiene una gran capacidad lubricante y amortiguadora por su cualidad de retener grandes cantidades de agua lo cual da a su vez una gran elasticidad a la matriz extracelular favoreciendo el intercambio de gases y moléculas pequeñas y actuando de barrera al paso de macromoléculas y cuerpos extraños. Estas propiedades se consiguen gracias al gran número de grupos OH⁻ y de cargas negativas que tiene esta molécula.^{152, 153}

Se puede encontrar en muchos tejidos pero sobre todo en tejido conjuntivo y piel. Por ello, es muy utilizado como tratamiento estético, debido a su capacidad de hidratar los tejidos blandos.

Clásicamente se ha usado para prevenir las adherencias en cirugía¹⁵⁴ y en procesos artrósicos y de rodilla.¹⁵⁵ En Odontología, basándose en sus características como sustancia antiinflamatoria y antiedematosa carente de efectos secundarios, en los estudios de aplicación en cirugía oral y maxilofacial¹⁵⁶, su uso en procesos de reparación dentinaria y regeneración pulpar¹⁵⁷ y en el tratamiento de periodontopatías, especialmente gingivitis^{140,141}, se ha revalorado su importancia como producto de aplicación tópica en la curación de las lesiones ulceradas.

También se ha descrito un efecto bacteriostático que contribuye a favorecer la regeneración tisular¹⁴¹ y una probada eficacia contra la actividad de las cándidas.¹⁴²

La aplicación tópica del ácido hialurónico es mayoritariamente en gel al 0,2 % para las aftas^{143, 144, 145}. Se describe una reducción inmediata de los síntomas lo cual hace que la mejoría sea muy rápida durante el primer día de aplicación¹⁴⁶ aunque algunos estudios no encuentran diferencia con el placebo y en cualquier caso está en discusión si la persistencia de la mejoría, cuando la hay, es debida o no a la actividad del fármaco.¹⁴⁵ Del mismo modo en diversos estudios se ha valorado que además de su efecto analgésico¹⁴⁷ y antiinflamatorio¹⁴⁴, se reduce el número de aftas¹⁴³. También se ha utilizado el ácido hialurónico al 2,5 % en combinación con diclofenaco al 3 %, dando muy buenos resultados.¹⁴⁸

Recientemente ha salido al mercado un producto compuesto a diferencia del resto por ácido hialurónico de bajo peso molecular con la idea de favorecer la reparación de la mucosa bucal.

La escasa presencia en la literatura científica de estudios valorando la eficacia y persistencia de la acción así como de los efectos secundarios del ácido hialurónico en contraste con las expectativas que despiertan las características farmacológicas y en especial con la presencia real del producto en el mercado, es lo que justifica la realización de esta tesis.

5. HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

- 5.1 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray disminuye el dolor causado por las úlceras orales en comparación con placebo.
- 5.2 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray acorta el tiempo de cicatrización de las úlceras orales comparado con placebo.
- 5.3 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray no produce efectos secundarios nocivos para el paciente.

HIPÓTESIS NULA

- 5.4 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray no alivia el dolor causado por las úlceras orales en comparación con placebo.
- 5.5 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray no acorta el tiempo de cicatrización de las úlceras orales comparado con placebo.
- 5.6 La solución de ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en spray produce efectos secundarios nocivos para el paciente.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron hasta 75 pacientes con presencia de úlceras orales que cumplieran con los criterios de selección (ver más adelante). Los pacientes se obtenían de manera aleatoria de entre los pacientes que acuden a la Clínica Universitaria Odontológica, a un Centro de Atención Primaria, a una consulta odontológica privada y también de pacientes que pertenecen al entorno familiar o personal de los observadores ya que dada la poca relevancia que concedían los pacientes a la entidad fue dificultosa la recogida de suficientes casos, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, en una sola ubicación. Se reclutaron un total de 75 pacientes que, descartados los que abandonaron el estudio por diversas razones, quedaron reducidos a 62 y que una vez decodificados los productos se dividieron en el grupo tratado con la solución ácido hialurónico (33 pacientes) y el de control (29 pacientes). Ello atendía a un cálculo previo del tamaño de muestra basado en la hipótesis de que el uso de la solución de ácido hialurónico mejoraría en un 45 % el índice de intensidad del dolor respecto a la solución de control.

Se realizó una sesión de calibración previa y de información sobre el protocolo de actuación en la que el investigador principal y los observadores unificaron los criterios y pusieron en común los procedimientos descritos en el manual del investigador (anexo1).

Los criterios de selección en el estudio fueron:

6.1 Criterios de inclusión

- Sujetos de ambos sexos mayores de 16 años
- Raza blanca
- Historia de úlceras orales con un máximo de 48 h de evolución
- Firma y aceptación del consentimiento informado.

6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad grave intercurrente que reciban quimioterapia, inmunosupresores o que padezcan úlceras aftosas relacionadas con fármacos.
- Pacientes con trastornos dietéticos (malnutrición, celiaquía).
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con enfermedades ampollares o que provoquen úlcera (pénfigo, penfigoide) Estomatitis aftosa oral recidivante, herpes y que estén recibiendo tratamientos tópicos ó sistémicos incluyendo corticoides y vitaminas B₁ y B₆.
- Pacientes con patología digestiva en tratamiento con sucralfato, misoprostol.

6.3 Aleatorización, enmascaramiento y tratamiento

El estudio se efectuó a doble-ciego en paralelo sobre 62 pacientes

La distribución al azar del producto en las muestras se realizó mediante números aleatorios generados por un programa informático.

Al descodificar la información quedaron establecidos dos grupos de pacientes

Grupo A: 33 pacientes tratados con la solución de Ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg/100 ml) fabricado por Bioplax Limited.

Grupo B: 29 pacientes tratados con una solución de electrólitos semejante a la saliva elaborada también por Bioplax Limited.

Todos los pacientes recibieron tratamientos idénticos (Fotos 1) en su aspecto exterior y en su forma farmacéutica aunque un grupo recibió la solución de Ácido hialurónico y el otro una solución de electrólitos semejante a la saliva. El

producto utilizado como control (placebo) tenía las mismas características mucoadhesivas y reológicas que la solución de Ácido hialurónico. "



Foto 1

6.4 Parámetros de valoración

Se valoraron en el estudio los siguientes parámetros: el número de úlceras, la localización, tamaño, tiempo e intensidad del dolor en la úlcera más significativa y el uso de algún fármaco.

6.5 Materiales

Se utilizaron espejos y sondas periodontales milimetradas junto con los siguientes documentos:

- Manual del Investigador (anexo 1)

- Documento de Recogida de datos (anexo 2)
- Documento de Registro del paciente (anexo 3)
- Hoja de información al paciente (anexo 4)
- Consentimiento Informado (anexo 5)
- Escala Visual Analógica de Dolor (figura 2, anexo 6)

6.6 Procedimiento

El primer día, el observador que detectaba un paciente que presentaba un afta y que reunía los criterios de inclusión le solicitaba su participación en el estudio facilitándole la información recogida en la hoja de información al paciente (anexo 4). Si el paciente aceptaba y firmaba el consentimiento informado (anexo 5) pasaba a recoger los parámetros expresados en la hoja de recogida de datos:

En la primera cita se registraba:

El número de úlceras dando un número consecutivo a cada lesión y ubicándola en la localización correspondiente según el esquema expresado más abajo (figura 1) e incluido en el anexo 2. Se registraba también la intensidad del dolor en ese momento referido a la úlcera cuyo dolor era más acentuado y utilizando la Escala Visual de Valor Analógico clasificada de 0 a 10, siendo 0 sin dolor y 10 un dolor insoportable (figura 2 y anexo 6). Para ello se tenía en cuenta si el paciente era portador de prótesis y la úlcera era por presión en cuyo caso el registro se hacía en máxima intercuspidad, antes de aliviar la prótesis (A1) y también después (A2), o bien si el paciente no llevaba prótesis (B2). Se seleccionaba esta úlcera como la de referencia marcándola de manera diferenciada en el gráfico para registrar, sobre ella, el resto de mediciones. Una vez efectuada esta determinación se anotaba el tamaño de la lesión seleccionada en la casilla correspondiente utilizando la graduación de una sonda periodontal y

del mismo modo, el tiempo de evolución desde su inicio y si era posible el diagnóstico etiológico en base a la información clínica o a la anamnesis.

También se registraban los fármacos que estaba consumiendo el paciente.

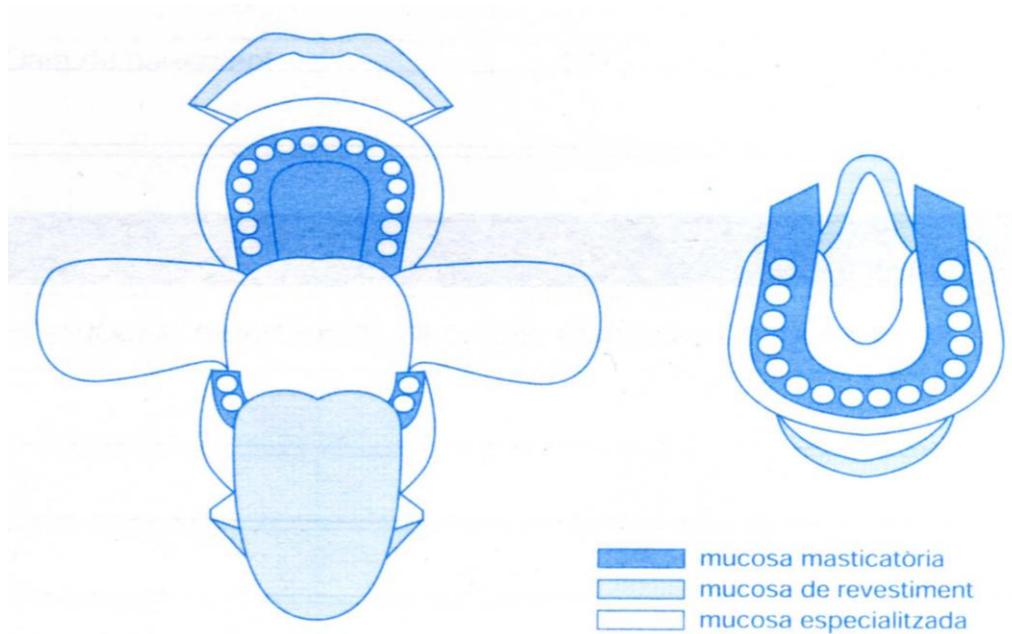


Figura 1

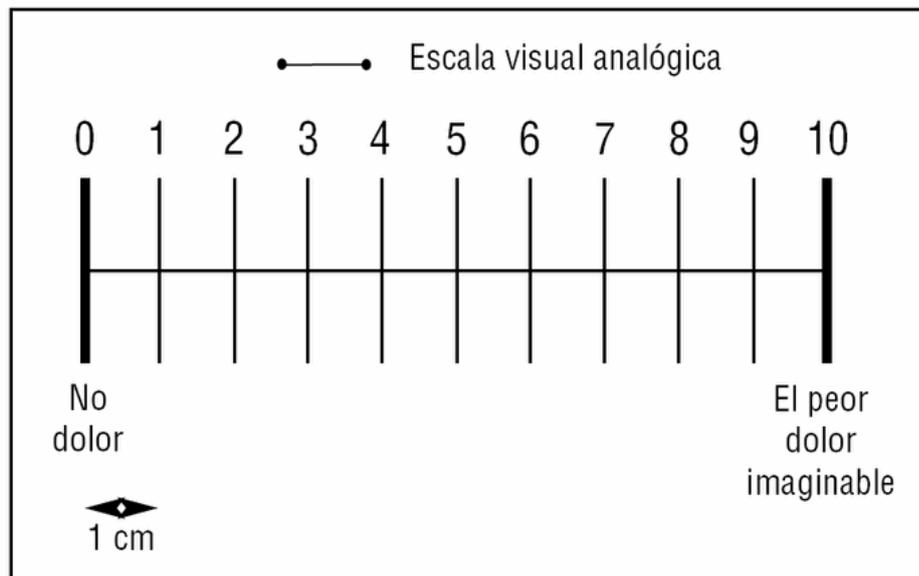


Figura 2

Estos datos anotados en la ficha de control los guardaba el observador hasta la visita final para adjuntarlos a la misma y a los recogidos por el paciente

Los mismos datos se recogían al cumplirse el 4º día de tratamiento anotándolos en la hoja de recogida de datos (anexo 2) midiendo de nuevo el número de úlceras, tiempo de evolución, localización, tamaño, duración, dolor de la referida como más significativa y los comentarios u observaciones del paciente sobre el producto.

Tanto al inicio del estudio como en los registros del 4º día se registraban las variables: número de úlceras, tamaño, duración o días de evolución en el encasillado que a tal efecto se encuentra en el formato de recogida de datos (anexo 2).

Se le entregaba al paciente el frasco de espray (Foto 2) y las instrucciones (Anexo 4) para que una vez en su casa se lo autoadministrara y se autoevaluara el dolor de la úlcera más significativa siguiendo la escala analógica del dolor. El mismo día, el paciente debía aplicarse el producto (Foto 3 y 4) y anotar la intensidad del dolor de la úlcera objeto de control a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 3 y 4 horas después de la aplicación, aclarándose la boca previamente y registrándolo en la ficha (anexo 2) que le facilitábamos junto a las muestras del producto a testar.

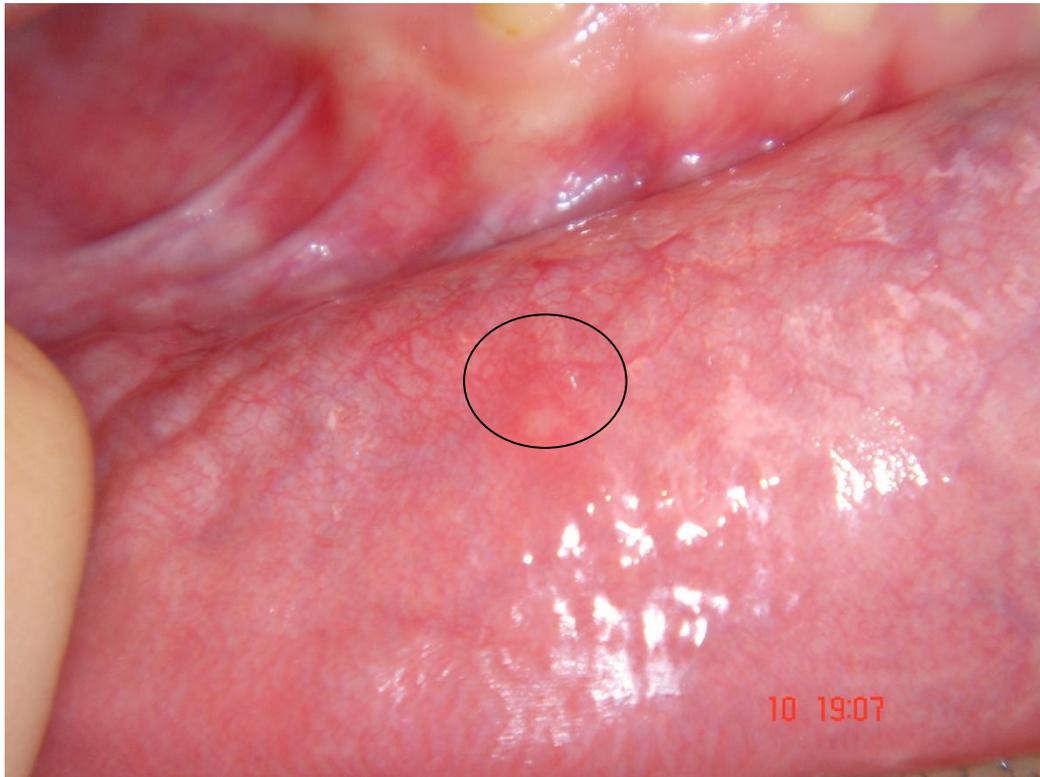
Si no era portador de prótesis, debía utilizar solo las casillas que indican "sin llevar prótesis", en color verde. Si por el contrario, llevaba una prótesis, registraba el dolor con y sin prótesis, en máxima intercuspidad, en las casillas correspondientes., en color azul. La realidad fue que ningún paciente de los que entró en el estudio era portador de prótesis por lo que esta variable no entró finalmente en el análisis de datos.

El resto de días, hasta el 4º día laborable en que se le volvía a visitar, se aplicaba el producto por la mañana, al mediodía y por la noche después de cada comida registrando el dolor de la misma manera (azul con prótesis, verde sin prótesis) y anotándolo en la misma ficha

El 4º día a contar desde la visita inicial se volvía a evaluar y se recogía su ficha. Hay que tener en cuenta que para los pacientes que se obtuvieron en la Clínica Universitaria, en el Centro de Atención Primaria y en la consulta privada los registros se tomaban lunes, martes y viernes para que el cuarto día coincidiera en laborable.



Foto 2



Fotos 3 y 4

6.7 Valoración de la seguridad

El documento de recogida de datos incluye un apartado específico donde el investigador debía registrar la aparición de cualquier acontecimiento adverso que se produjera durante el ensayo, así como su gravedad, evolución, medidas adoptadas y su relación, si la hubiera, con los fármacos recibidos.

Para valorar la relación de causalidad se siguieron los criterios definidos como categorías de causalidad siguiendo los criterios de la Food and Drug Administration que define cuatro categorías de imputabilidad: definitiva, probable, posible o improbable.¹⁴⁹

6.8 Aspectos Éticos

El presente ensayo clínico se efectuó según los contenidos éticos de la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones, contó con la autorización previa del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Catalunya.

Se facilitó un consentimiento informado por escrito de cada uno de los sujetos del ensayo junto con una hoja informativa para el paciente.

Únicamente tuvo acceso a los datos el personal facultativo autorizado responsable directo del estudio.

6.9 Descripción de la muestra

Iniciaron el estudio un total de 68 pacientes que cumplían requisitos de inclusión y exclusión de los cuales solo lo finalizaron 56 por lo que dispusimos de 36 muestras más convenientemente aleatorizadas para completar el estudio. En esta ocasión fueron 7 pacientes más los que ingresaron en el estudio de los cuales se desechó uno por no cumplimentar correctamente el cuestionario. De este modo, al final, se reclutaron 62 pacientes con lesiones ulcerosas (33 tratados con Ácido hialurónico y 29 con placebo). (Tabla 1)

| | | |
|----------------------|----|---------|
| Pacientes en estudio | | |
| Tratamiento | N | % Total |
| Ácido hialurónico | 33 | 53,2 |
| Placebo | 29 | 46,8 |

Tabla 1. Pacientes en estudio

La edad media de los pacientes estudiados fue de 38,6 años (mínimo 16 años, máximo 86 años) .El grupo de Ácido hialurónico presentaba unas edades medias de 40,7 años y el grupo control de 36,2 años. Los dos indicadores estadísticos no eran diferentes ($p=0,3312$ con t Test). Podemos observar información detallada en tabla 2

| Tratamiento | Género | N | Media | Desv. St. | Min | Max |
|-------------------|--------|----|-------|-----------|-----|-----|
| Ácido hialurónico | M | 13 | 37,3 | 19,0 | 16 | 76 |
| | F | 20 | 42,9 | 14,7 | 20 | 72 |
| Placebo | M | 12 | 34,5 | 20,7 | 20 | 76 |
| | F | 17 | 37,4 | 18,8 | 21 | 86 |

Tabla 2. Edades medias de los pacientes

Los pacientes femeninos fueron 37 (el 59,7 % de la muestra total) con una edad media de 40,4 años y los varones fueron 25 (el 40,3 % de la muestra total) con una edad media de 36,0 años.

La tabla 3 informa de la media calculada por número de úlcera, de la dimensión, el dolor y la duración de la patología en la visita inicial.

A continuación se muestran los valores que contribuyeron a la determinación de esos indicadores estadísticos

| Valores medios del grupo de tratamiento | | | | |
|---|---------------|-------|--------|-------------------|
| Tratamiento | Nº de úlceras | Dolor | Tamaño | Días de evolución |
| Ácido hialurónico | 1,27 | 4,82 | 4,27 | 1,48 |
| Placebo | 1,21 | 4,64 | 4,45 | 1,45 |

Tabla 3. Valores medios del grupo de tratamiento

La localización de las lesiones está bien distribuida, es decir existen similares cantidades de casos en los que se ha utilizado Ácido hialurónico y placebo en relación a las localizaciones (Tabla 4)

| | Ácido hialurónico | Placebo |
|-----------|-------------------|---------|
| Carrillo | 0 | 1 |
| Labial | 1 | 1 |
| Lengua | 4 | 5 |
| Paladar | 0 | 3 |
| Vestíbulo | 20 | 16 |
| Yugal | 8 | 3 |

Tabla 4. Localización de las lesiones

En una visión más detallada describimos las localizaciones (Tabla 5)

| Localización / Tratamiento | | | | | |
|----------------------------|-------------------|----|-------------|-----------------|----|
| Tratamiento | Localización | N | Tratamiento | Localización | N |
| Ácido hialur | Lengua | 2 | Placebo | Lengua | 3 |
| | m.yugal 18 | 2 | | Vestíbulo 42 | 3 |
| | Vestíbulo 23 | 2 | | Vestíbulo 23 | 2 |
| | Vestíbulo 31 | 2 | | Vestíbulo 36 | 2 |
| | Vestíbulo 42 | 2 | | Vestíbulo 41 | 2 |
| | Vestíbulo 44 | 2 | | Carrillo izq | 1 |
| | Lingual 34 | 1 | | Lingual 44 | 1 |
| | m.labial 22 | 1 | | m. palatina 11 | 1 |
| | m.vestibular inf. | 1 | | m. yugal 26 | 1 |
| | m.yugal | 1 | | m.yugal 27 | 1 |
| | m.yugal 17 | 1 | | m.yugal 36 | 1 |
| | m.yugal 23 | 1 | | m.vestibular 33 | 1 |
| | m.yugal 38 | 1 | | m. labial 13 | 1 |
| | m.yugal 44 | 1 | | Paladar 15 | 1 |
| | m.yugal 45 | 1 | | Paladar Post. | 1 |
| | m.vestibular 33 | 1 | | Sublingual 47 | 1 |
| | Punta lengua | 1 | | Vestíbulo 15 | 1 |
| | Vest.frenillo 41 | 1 | | Vestíbulo 23 | 1 |
| | Vestíbulo 13 | 1 | | Vestíbulo 31 | 1 |
| | Vestíbulo 15 | 1 | | Vestíbulo 34 | 1 |
| | Vestíbulo 32 | 1 | | Vestíbulo 36 | 1 |
| | Vestíbulo 33 | 1 | | Vestíbulo 46 | 1 |
| | Vestíbulo 35 | 1 | | | |
| | Vestíbulo 36 | 1 | | | |
| | Vestíbulo 42 | 1 | | | |
| | Vestíbulo 46 | 1 | | | |
| | Total | 33 | | Total | 29 |

Tabla 5. Detalle de las localizaciones de las lesiones

Al principio del tratamiento 8 pacientes del grupo Ácido hialurónico (24,2 % o 8 /33) y 3 (10,3 % o 3/29) del grupo placebo refirieron el uso de uno o más fármacos concomitantes. El dato está ilustrado en la tabla 6

| Tratamientos concomitantes | | |
|----------------------------|--------------------|---|
| Tratamiento | Nº de medicamentos | N |
| Ácido hialurónico (N=8) | 1 | 5 |
| | 2 | 1 |
| | 3 | 1 |
| | 7 | 1 |
| Placebo (N=3) | 1 | 1 |
| | 4 | 1 |
| | 7 | 1 |

Tabla 6. Uso de Medicamentos

No en todos los fármacos se pudo informar el producto específico puesto que los propios pacientes no siempre podían facilitar correctamente el nombre, tipo o indicación del medicamento y por tanto no fue posible completar una tabla por tipología. No obstante en ningún caso la toma de estos fármacos era motivo de exclusión del estudio.

Del mismo modo el diagnóstico etiológico no se pudo precisar en ninguno de los casos de manera fiable. Todos los pacientes referían la presencia de una o varias úlceras orales y no se relacionaron las mismas con ningún cuadro clínico específico.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Se ha realizado un ANOVA de medidas repetidas en la variable dolor con los datos de evolución a lo largo del tiempo y los dos tratamientos. Utilizamos el paquete estadístico Statgraphics 15.2.12.

Se cumplen las suposiciones de normalidad y de homocedastidad para poder aplicar una técnica estadística paramétrica como ésta.

La tabla ANOVA obtenida en la que se valora el dolor comparándolo a lo largo del tiempo y en ambos tratamientos, es la siguiente Tabla 7:

| Análisis de la Varianza para Dolor - Sumas de Cuadrados | | | | |
|---|-------------------|------|----------|----|
| Fuente | Suma de cuadrados | GL | Cuadrado | Me |
| EFECTOS PRINCIPALES | | | | |
| A: Tratamiento | 26,2779 | 1 | 26,2779 | |
| B: Tiempo | 751,34 | 16 | 46,95875 | |
| INTERACCIONES | | | | |
| AB | 6,58092 | 16 | 0,41132 | |
| RESIDUOS | 4848,26 | 1001 | 4,84346 | |
| ----- | | | | |
| TOTAL (CORREGIDO) | 5633,46 | 1034 | | |
| ----- | | | | |

Tabla 7. ANOVA para las diferencias de Dolor

Como puede apreciarse el tiempo es significativo ($p < 0,0001$) y el tratamiento también ($p = 0,0198$). Se aprecia perfectamente en los siguientes gráficos de medias. Recordemos que en estos gráficos se construyen intervalos de confianza del 95 % sobre la media, lo que significa que la media poblacional con un 0,95 de probabilidad sobre 1, estará dentro del intervalo.

En primer lugar presentamos el gráfico de medias del tiempo figura 1:

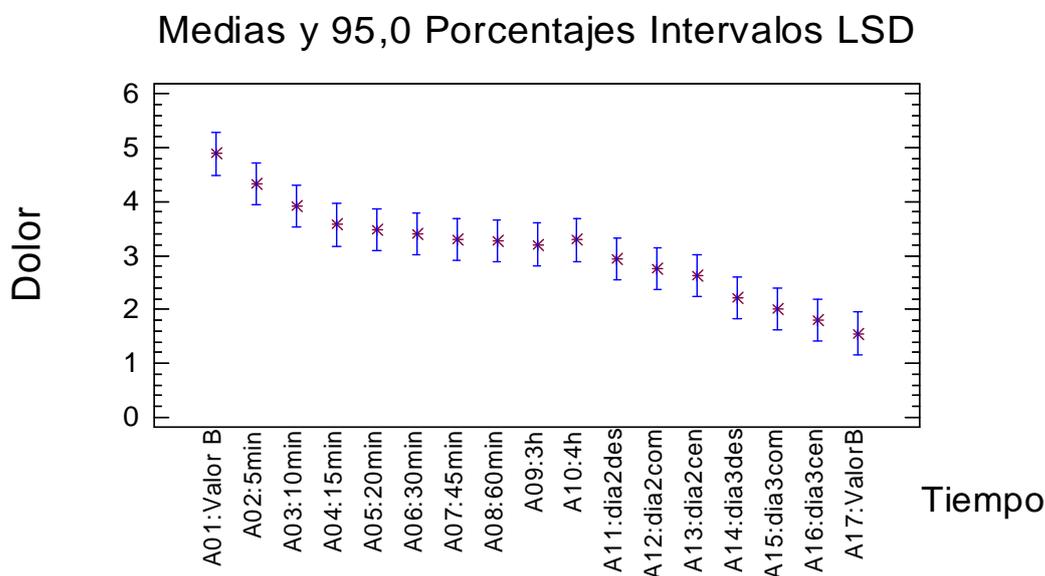


Figura1. Medias de la evolución del dolor a lo largo del tiempo

Se aprecia en el gráfico la evolución descendente del dolor más intensa en los primeros quince minutos de aplicación del producto para luego sufrir una estabilización en los siguientes registros hasta los 60 minutos para el valor B que fue el único medido y que corresponde a los pacientes que no eran portadores de prótesis y que al final fueron la totalidad de los estudiados. En días posteriores hasta la finalización del estudio la mejoría sigue acentuándose para llegar al final con una disminución significativa en la Escala de Valor Analógico

En segundo lugar veamos el gráfico de medias del tratamiento.

Podemos observar en la figura 2 como existían diferencias significativas entre el dolor en el caso de los pacientes que tomaban hialurónico, que era mayor, en relación a los que tomaban placebo.

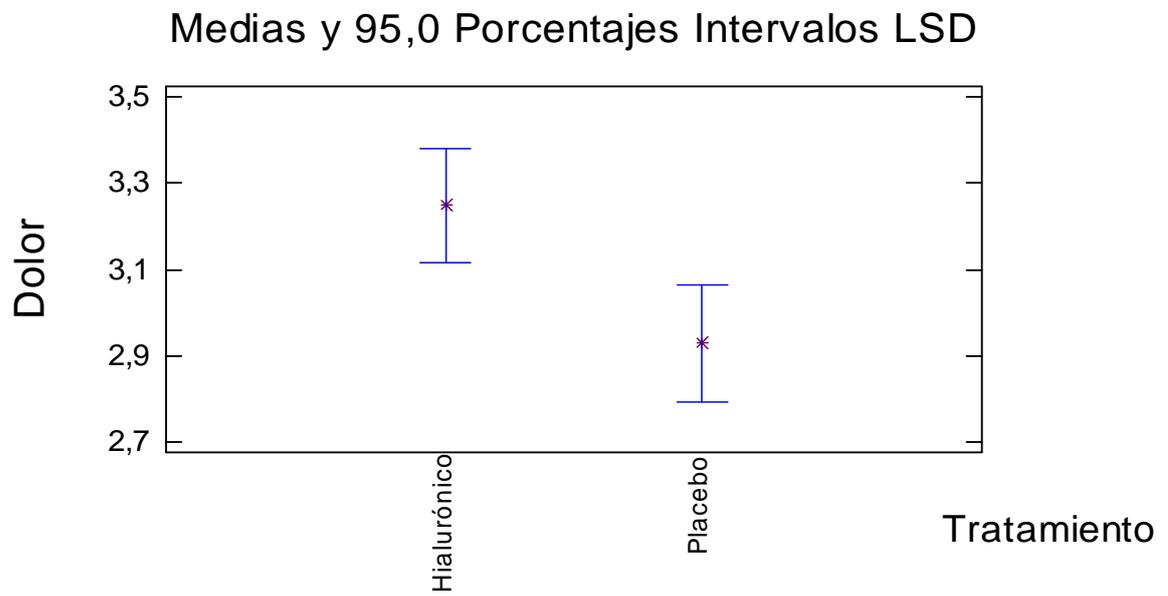


Figura 2. Medias del dolor en función del tratamiento

Y a continuación en la tabla 8 podemos ver el detalle:

Tabla de Medias por mínimos cuadrados para Dolor con 95,0 Intervalos de confianza

| Nivel | Frecuencia | Media | Error Estándar | Límite Inferior |
|--------------------------|------------|---------|----------------|-----------------|
| Media Total | 1035 | 3,08877 | | |
| Tratamiento | | | | |
| Hialurónico | 525 | 3,24813 | 0,0960551 | 3,05596 |
| Placebo | 510 | 2,92941 | 0,097452 | 2,73808 |
| Tiempo | | | | |
| A01: Valor B | 61 | 4,8828 | 0,281818 | 4,3300 |
| A02: 5min | 61 | 4,32688 | 0,281818 | 3,7740 |
| A03: 10min | 61 | 3,91398 | 0,281818 | 3,3600 |
| A04: 15min | 61 | 3,56882 | 0,281818 | 3,0100 |
| A05: 20min | 61 | 3,47043 | 0,281818 | 2,9180 |
| A06: 30min | 61 | 3,40645 | 0,281818 | 2,8540 |
| A07: 45min | 61 | 3,29194 | 0,281818 | 2,7390 |
| A08: 60min | 61 | 3,27688 | 0,281818 | 2,7240 |
| A09: 3h | 60 | 3,2 | 0,284119 | 2,6440 |
| A10: 4h | 60 | 3,28333 | 0,284119 | 2,7200 |
| A11: dia2des | 61 | 2,93172 | 0,281818 | 2,3790 |
| A12: dia2com | 61 | 2,75054 | 0,281818 | 2,1980 |
| A13: dia2cen | 61 | 2,62097 | 0,281818 | 2,0680 |
| A14: dia3des | 61 | 2,21129 | 0,281818 | 1,6580 |
| A15: dia3com | 61 | 2,01344 | 0,281818 | 1,4600 |
| A16: dia3cen | 61 | 1,80323 | 0,281818 | 1,2500 |
| A17: ValorB | 61 | 1,55645 | 0,281818 | 1,0000 |
| Tratamiento según Tiempo | | | | |
| Hialurónico A01: Valor | 31 | 5,03226 | 0,395271 | 4,2410 |
| Hialurónico A02: 5min | 31 | 4,3871 | 0,395271 | 3,5910 |
| Hialurónico A03: 10min | 31 | 4,16129 | 0,395271 | 3,3700 |
| Hialurónico A04: 15min | 31 | 3,87097 | 0,395271 | 3,0790 |
| Hialurónico A05: 20min | 31 | 3,77419 | 0,395271 | 2,9820 |
| Hialurónico A06: 30min | 31 | 3,6129 | 0,395271 | 2,8210 |
| Hialurónico A07: 45min | 31 | 3,48387 | 0,395271 | 2,7000 |
| Hialurónico A08: 60min | 31 | 3,3871 | 0,395271 | 2,5990 |
| Hialurónico A09: 3h | 30 | 3,33333 | 0,401805 | 2,5300 |
| Hialurónico A10: 4h | 30 | 3,43333 | 0,401805 | 2,6360 |
| Hialurónico A11: dia2de | 31 | 3,09677 | 0,395271 | 2,3060 |
| Hialurónico A12: dia2co | 31 | 2,96774 | 0,395271 | 2,1770 |
| Hialurónico A13: dia2ce | 31 | 2,74194 | 0,395271 | 1,9490 |
| Hialurónico A14: dia3de | 31 | 2,32258 | 0,395271 | 1,5310 |
| Hialurónico A15: dia3co | 31 | 2,19355 | 0,395271 | 1,4020 |
| Hialurónico A16: dia3ce | 31 | 1,80645 | 0,395271 | 1,0160 |
| Hialurónico A17: ValorB | 31 | 1,6129 | 0,395271 | 0,8220 |
| Placebo A01: Valor | 30 | 4,73333 | 0,401805 | 3,9290 |
| Placebo A02: 5min | 30 | 4,26667 | 0,401805 | 3,4660 |
| Placebo A03: 10min | 30 | 3,66667 | 0,401805 | 2,8660 |
| Placebo A04: 15min | 30 | 3,26667 | 0,401805 | 2,4660 |
| Placebo A05: 20min | 30 | 3,16667 | 0,401805 | 2,3660 |
| Placebo A06: 30min | 30 | 3,2 | 0,401805 | 2,4 |
| Placebo A07: 45min | 30 | 3,1 | 0,401805 | 2,3 |
| Placebo A08: 60min | 30 | 3,16667 | 0,401805 | 2,3660 |
| Placebo A09: 3h | 30 | 3,06667 | 0,401805 | 2,2660 |
| Placebo A10: 4h | 30 | 3,13333 | 0,401805 | 2,3330 |
| Placebo A11: dia2de | 30 | 2,76667 | 0,401805 | 1,9660 |
| Placebo A12: dia2co | 30 | 2,53333 | 0,401805 | 1,7330 |
| Placebo A13: dia2ce | 30 | 2,5 | 0,401805 | 1,7 |
| Placebo A14: dia3de | 30 | 2,1 | 0,401805 | 1,3 |
| Placebo A15: dia3co | 30 | 1,83333 | 0,401805 | 1,0330 |
| Placebo A16: dia3ce | 30 | 1,8 | 0,401805 | 1,0 |
| Placebo A17: ValorB | 30 | 1,5 | 0,401805 | 0,7 |

Tabla 8 .Medias por mínimos cuadrados para Dolor

En esta tabla 8 podemos observar el detalle de la evolución del dolor de manera conjunta, ante el hialurónico solo y ante el placebo durante los diferentes y sucesivos momentos que están enunciados con A01, A02, A03 hasta A17.

La figura 3 que relaciona tiempo y tratamiento aclara gráficamente la evolución a lo largo del tiempo de los dos factores y nos ofrece una visión conjunta de los factores tiempo y tratamiento:

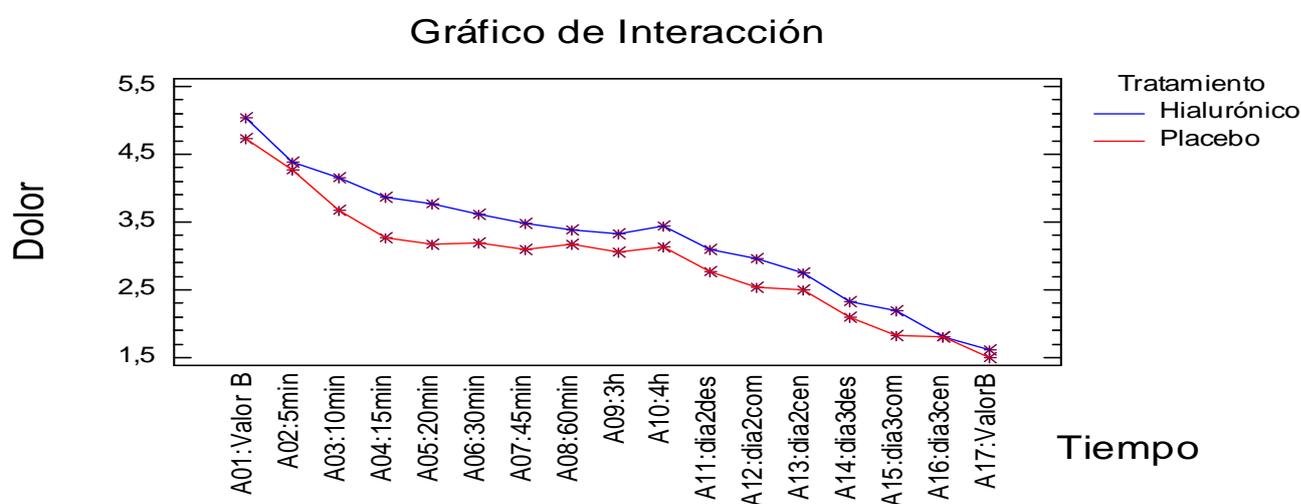


Figura 3. Evolución a lo largo de tiempo del Dolor en Placebo y Tratamiento

Podemos aquí observar como la evolución del dolor ha seguido un proceso descendente y prácticamente homogéneo en ambos casos, los de ácido hialurónico y los de placebo. El comportamiento es similar y se basa en una disminución inicial brusca de la intensidad del dolor que se estabiliza hacia la tercera hora para proseguir disminuyendo de manera homogénea hasta igualarse en el final del estudio.

Hemos estudiado también la posible influencia del sexo (Tabla 9). Como puede apreciarse en la siguiente tabla ANOVA las diferencias apreciadas en el nivel de dolor por sexos no son estadísticamente significativas ($p=0,6847$):

| Análisis de la Varianza para Dolor - Sumas de Cuadrados de | | | |
|--|-------------------|------|----------------|
| Fuente | Suma de cuadrados | GL | Cuadrado Medio |
| EFECTOS PRINCIPALES | | | |
| A: Sexo | 0,79106 | 1 | 0,79106 |
| B: Tiempo | 752,357 | 16 | 47,0223 |
| RESIDUOS | 4880,34 | 1017 | 4,79876 |
| TOTAL (CORREGIDO) | 5633,46 | 1034 | |

Tabla 9. Análisis de la Varianza para Dolor en función del sexo

Como puede apreciarse el p-valor para sexo no es estadísticamente significativo.

Esto puede apreciarse perfectamente en el gráfico (Figura 4) de medias siguiente:

Medias y 95,0 Porcentajes Intervalos LSD

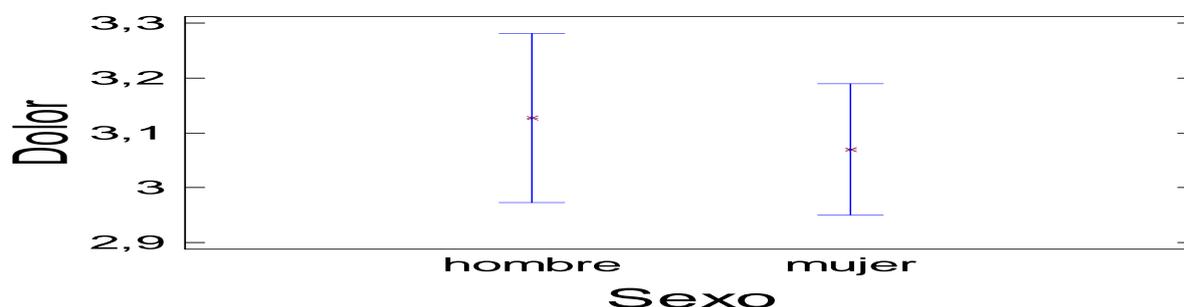


Figura 4. Gráfico de medias de dolor en función del sexo

Se evidencia que los intervalos de confianza se solapan. Esto significa que un intervalo de confianza del 95 % de la media de ambos sexos tienen muchos valores compartidos, lo que quiere decir que la diferencia que se observa entre ambas medias muestrales podría ser el fruto del muestreo y no de poblaciones realmente con media diferente.

También se han comparado las localizaciones (Tabla 10). Los resultados son los siguientes:

| Análisis de la Varianza para Dolor - Sumas de Cuadrados de F | | | |
|--|-------------------|---------|----------------|
| Fuente | Suma de cuadrados | GL | Cuadrado Medio |
| EFFECTOS PRINCIPALES | | | |
| A: Localización | 3 6 8 , 3 2 4 | 4 | 9 2 , 0 8 1 |
| B: Tiempo | 7 5 2 , 3 6 5 | 1 6 | 4 7 , 0 2 2 8 |
| RESIDUOS | 4 5 1 2 , 8 | 1 0 1 4 | 4 , 4 5 0 5 |
| TOTAL (CORREGIDO) | 5 6 3 3 , 4 6 | 1 0 3 4 | |

Tabla 10 Análisis de la varianza para el dolor en función de tiempo y las localizaciones

Hay diferencias entre las localizaciones ($p < 0,0001$). Hemos realizado unas comparaciones múltiples, en concreto mediante el método LSD y hemos obtenido los resultados siguientes (Tabla 11)

Contraste Múltiple de Rangos para Dolor según Localización

Método: 95,0 porcentaje LSD

| Localización | Recuento | Media LS | Sigma LS | Grupo |
|--------------|----------|----------|-----------|-------|
| palatina | 51 | 0,803922 | 0,295406 | X |
| lingual | 136 | 3,08088 | 0,180898 | X |
| vestibular | 610 | 3,13984 | 0,0854181 | X |
| yugal | 204 | 3,2451 | 0,147703 | X |
| labial | 34 | 4,76471 | 0,361797 | X |

Contraste Diferencias

| | |
|-----------------------|------------|
| labial - lingual | *1,68382 |
| labial - palatina | *3,96078 |
| labial - vestibular | *1,62487 |
| labial - yugal | *1,51961 |
| lingual - palatina | *2,27696 |
| lingual - vestibular | -0,0589579 |
| lingual - yugal | -0,164216 |
| palatina - vestibular | *-2,33592 |
| palatina - yugal | *-2,44118 |
| vestibular - yugal | -0,105258 |

* indica una diferencia significativa.

Tabla 11 Contraste múltiple del dolor según localizaciones

El gráfico (Figura 5) de medias obtenido refleja perfectamente estas comparaciones múltiples:

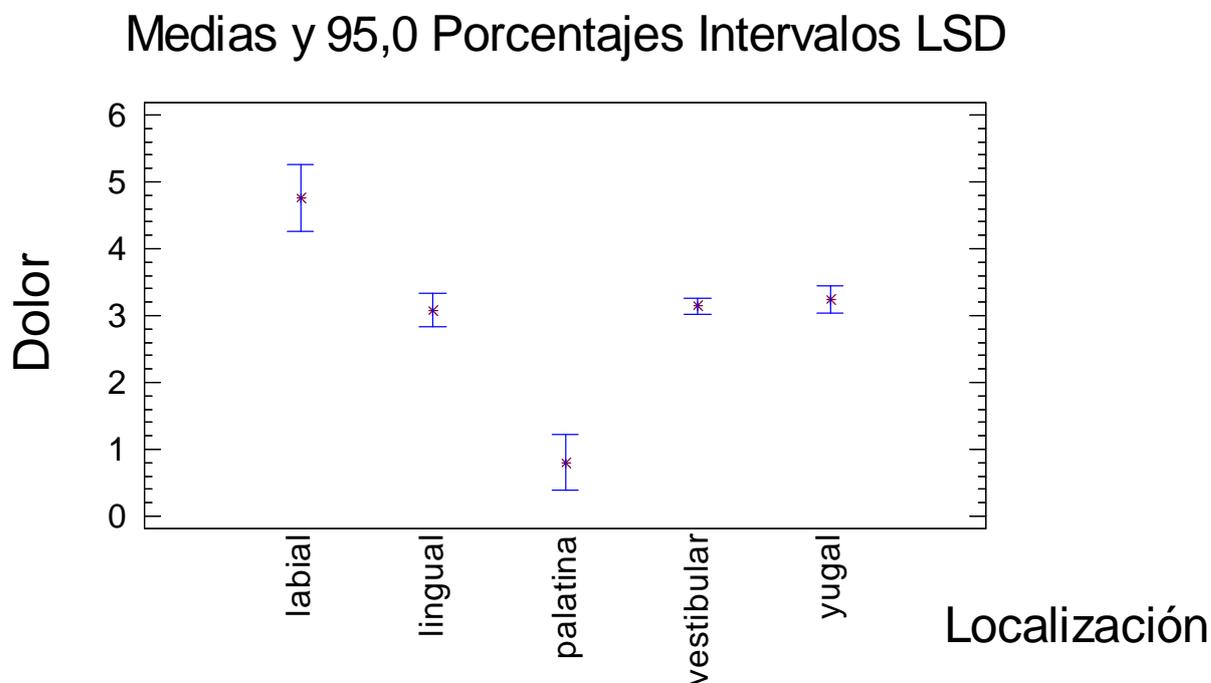


Figura 5. Gráfico de medias de dolor en función de localización

Como puede apreciarse las diferencias las marcan la localización labial y palatina que es donde el dolor ha sido respectivamente mayor y menor. Las otras tres poseen intervalos que se solapan y por lo tanto no presentan diferencias significativas. Los valores medios obtenidos son los siguientes (Tabla 12):

Tabla de Medias por mínimos cuadrados para Dolor con 95,0 Intervalos de confianza

| Nivel | Frecuencia | Media | Error Estándar | Límites Inferiores |
|---------------|------------|----------|----------------|--------------------|
| Media Total | 1035 | 3,00689 | | |
| Localización | | | | |
| labial | 34 | 4,76471 | 0,361797 | 4,055 |
| lingual | 136 | 3,08088 | 0,180898 | 2,720 |
| palatina | 51 | 0,803922 | 0,295406 | 0,224 |
| vestibular | 610 | 3,13984 | 0,0854181 | 2,972 |
| yugal | 204 | 3,2451 | 0,147703 | 2,955 |
| Tiempo | | | | |
| A01: Valor B | 61 | 4,80093 | 0,282613 | 4,247 |
| A02: 5min | 61 | 4,24355 | 0,282613 | 3,685 |
| A03: 10min | 61 | 3,83371 | 0,282613 | 3,275 |
| A04: 15min | 61 | 3,48945 | 0,282613 | 2,935 |
| A05: 20min | 61 | 3,39109 | 0,282613 | 2,833 |
| A06: 30min | 61 | 3,32552 | 0,282613 | 2,773 |
| A07: 45min | 61 | 3,21076 | 0,282613 | 2,656 |
| A08: 60min | 61 | 3,19437 | 0,282613 | 2,640 |
| A09: 3h | 60 | 3,11649 | 0,284591 | 2,558 |
| A10: 4h | 60 | 3,19983 | 0,284591 | 2,642 |
| A11: dia 2des | 61 | 2,85011 | 0,282613 | 2,290 |
| A12: dia 2com | 61 | 2,66978 | 0,282613 | 2,115 |
| A13: dia 2cen | 61 | 2,53863 | 0,282613 | 1,984 |
| A14: dia 3des | 61 | 2,1288 | 0,282613 | 1,574 |
| A15: dia 3com | 61 | 1,93208 | 0,282613 | 1,378 |
| A16: dia 3cen | 61 | 1,71896 | 0,282613 | 1,165 |
| A17: Valor B | 61 | 1,47306 | 0,282613 | 0,915 |

Tabla 12. Medias para dolor en función de localización

Se ha estudiado también la evolución del tamaño.

El ANOVA muestra diferencias significativas en el tiempo ($p < 0,0001$), (Tabla 13) que significa diferencia entre el tamaño inicial y final, sin embargo no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos ($p = 0,1904$):

| Análisis de la Varianza para Tamaño - Sumas de Cuadrados de | | | |
|---|-------------------|-----|----------------|
| Fuente | Suma de cuadrados | GL | Cuadrado Medio |
| EFFECTOS PRINCIPALES | | | |
| A:Tiempo | 140,638 | 1 | 140,638 |
| B:Tratamiento | 10,46 | 1 | 10,46 |
| INTERACCIONES | | | |
| AB | 1,29017 | 1 | 1,29017 |
| RESIDUOS | 711,69 | 118 | 6,03127 |
| TOTAL (CORREGIDO) | 863,675 | 121 | |

Tabla 13. Análisis de la varianza para el tamaño en función del tiempo y tratamiento.

El gráfico de intervalos de confianza es muy claro y nos demuestra que durante el estudio ha habido una reducción significativa del tamaño de las lesiones como era de esperar (Figura 6)

Medias y 95,0 Porcentajes Intervalos LSD

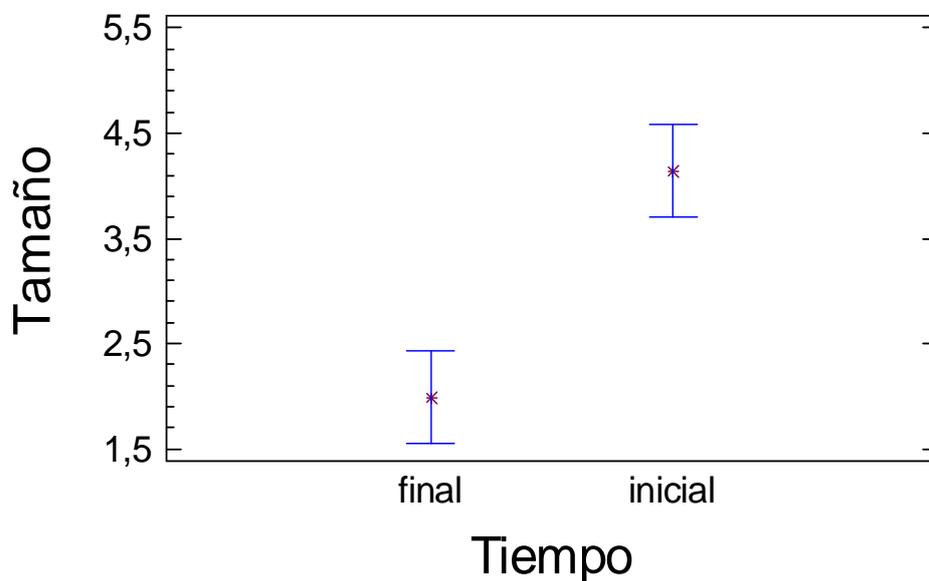


Figura 6 .Gráfico de intervalos de confianza entre tiempo y tamaño

Gráfico de Interacción

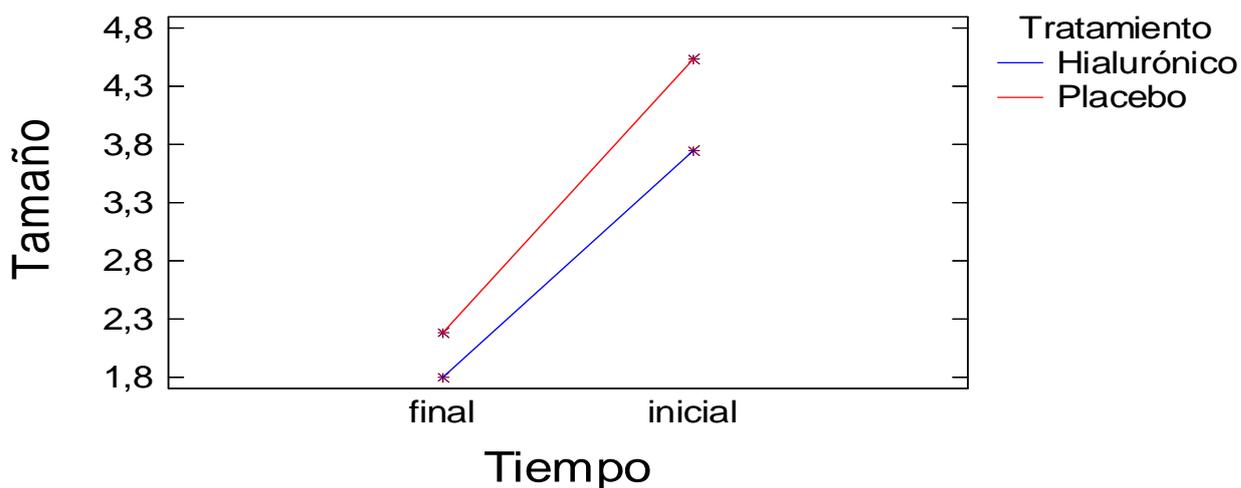


Figura 7. Gráfica de interacción Tamaño y Tiempo

Como se puede apreciar en el gráfico anterior (Figura 7) y en la siguiente tabla de medias (Tabla 14) el ácido hialurónico empieza a un nivel más bajo de tamaño que el placebo sin que al final haya más que un ligero acercamiento no significativo en el tamaño de las lesiones de ambos grupos :

Tabla de Medias por mínimos cuadrados para Tamaño con 95,0 Intervalos de confianza

| Nivel | Frecuencia | Media | Error Estándar | Límite Inferior |
|--|------------|---------|----------------|-----------------|
| Media Total | 122 | 3,06382 | | |
| Tiempo final | 61 | 1,99 | 0,314484 | 1,361 |
| inicial | 61 | 4,13763 | 0,314484 | 3,514 |
| Tratamiento Hialurónico | 62 | 2,77097 | 0,311895 | 2,150 |
| Placebo | 60 | 3,35667 | 0,317051 | 2,728 |
| Tiempo según Tratamiento final Hialurónico | 31 | 1,8 | 0,441086 | 0,914 |
| final Placebo | 30 | 2,18 | 0,448378 | 1,287 |
| inicial Hialurónico | 31 | 3,74194 | 0,441086 | 2,865 |
| inicial Placebo | 30 | 4,53333 | 0,448378 | 3,637 |

Tabla 14. Medias para tamaño en función de tiempo

8. DISCUSIÓN

8. **DISCUSIÓN**

La totalidad de los casos fueron pacientes con presencia de aftas ocasionales dentro de un cuadro de Estomatitis aftosa oral recidivante tipo minor o de características traumáticas. Fue la banalidad de la patología y la dificultad de que los pacientes, en general acostumbrados a padecer episodios de aftosis de mayor o menor intensidad, estuvieran dispuestos a completar la totalidad del protocolo lo que dificultó sobremanera la captación de pacientes para el estudio. Ello hizo desplazar el escenario inicial de recogida de datos desde la Clínica Odontológica Universitaria hasta casos que acudieron a Centros de Atención Primaria y a consultas privadas de odontología. Es por ello que, en contraste con la amplia experiencia de uso del ácido hialurónico en otros campos como la oftalmología, la reumatología o la dermatología, la bibliografía evidencia la escasez de estudios sobre la acción del ácido hialurónico en las enfermedades orales. En algunos de los casos los estudios se centran en la mejoría clínica en base a la comparación de la eficacia en el tratamiento en la Estomatitis aftosa oral recidivante respecto de patologías diferentes y el número de pacientes es extremadamente reducido, en otros se valora la acción del producto en lesiones ulceradas por otras patologías con componente general como el Liquen plano ¹⁴⁶ Nuestro trabajo evalúa tan solo las situaciones aftosas por Estomatitis aftosa oral recidivante y en relación al número de participantes, siempre obtenidos de manera ambulatoria, duplica el número de pacientes en relación a estudios como el de Lee y cols. No hubo ningún caso de afta secundaria a patología sistémica. En ninguno de los casos hubo efectos secundarios que hicieran abandonar el tratamiento y en eso coincidimos con la bibliografía consultada. De hecho un aspecto capital en el uso y manejo de estos fármacos que suelen ser de libre prescripción o autoadministrados, es la necesidad de que carezcan de efectos secundarios. En ese sentido tanto en el curso de nuestro estudio como en otros publicados, ^{144, 145, 146} no han habido abandonos en relación a efectos secundarios ni reacciones adversas descritas.

El uso de medicación tópica en el tratamiento de las lesiones ulceradas orales es, en general, un recurso de fácil aplicación y por tanto muy socorrido. El resultado más relevante de este estudio sobre la utilización de una solución de ácido hialurónico en la mejora de la sintomatología dolorosa es que permite afirmar que existe una disminución significativa en la percepción dolorosa a lo largo de todo el tiempo del estudio, tanto utilizando el placebo, como el ácido hialurónico, siguiendo en ambos casos un patrón homogéneo. No obstante, esta evolución es más intensa en los primeros 15 minutos de aplicación del producto para estabilizarse después y, a partir del segundo día de aplicación, continuar disminuyendo hasta la finalización del estudio. Los datos de nuestro estudio son coincidentes con otros estudios como el de Nolan ¹⁴⁵ en el que se aprecia un patrón similar, aunque el descenso del dolor es más intenso inicialmente y se mantiene hasta los 30 minutos para después volver hacia los registros iniciales. Una explicación a esto puede ser la acción tipo barrera que ambos productos ejercen, tal como concluyen los propios trabajos de Nolan ¹⁴⁵ o los de Lee ¹⁴⁴, al comparar la acción del Ácido hialurónico en pacientes con Estomatitis aftosa oral recidivante y Enfermedad de Beçhet o bien valorar que la acción curativa radica en el producto bioadhesivo que ambas preparaciones contenían. Las características físicas de la molécula de Ácido hialurónico, capacidad de absorber agua y por tanto de favorecer la hidratación, unidas a su gran peso molecular, pueden influir en ello. Al margen de su función estructural como uno de los componentes más importantes de la matriz extracelular diversos autores ^{143,144,145} abogan por la idea de que los productos con alto peso molecular como el hialurónico pueden participar en el control de la inflamación, mientras que los de bajo peso molecular, posean un efecto pro-inflamatorio activando las células inmunes. A través de la interacción con los receptores de superficie (CD44, RHAMM, TLR4), los de alto peso molecular, actúan suprimiendo la función de las células inmunes y previniendo el aumento de la inflamación ¹⁵⁰. En ese sentido se han desarrollado productos de ácido hialurónico de bajo peso molecular que pretenden desarrollar, en base a su capacidad de activación de las células mediadoras de la inflamación,

una mejor y más rápida regeneración de la superficie mucosa favoreciendo el proceso inflamatorio.¹⁵⁰

El producto objeto de nuestro estudio es ácido hialurónico de alto peso molecular (30 mg /100 ml) en sal sódica y lleva agua desionizada, edulcorantes sin azúcar a base de xilitol, agentes mucoadhesivos, humectantes, solubilizantes, conservantes y aroma; en tanto que el producto placebo es un compuesto inerte de saliva con la misma composición, exceptuando el ácido hialurónico, incluidos los agentes adhesivos y en el mismo formato de espray. La acción antiinflamatoria del ácido hialurónico se ha justificado desde diferentes ópticas, una de ellas la propia acción de barrera que se referiría al efecto físico de dificultar el acceso de los gérmenes orales y sus productos a la lesión ulcerada. Es posible, en base a esos criterios, que la mayor adhesibilidad del preparado en gel facilite, por su mayor efecto barrera, un inicio más eficaz en la disminución del dolor independientemente de su composición. En este sentido se expresa el estudio de Saxen¹⁴⁸ y el de Porter¹⁴³. Por tanto, también cabe considerar que la continuidad en la existencia de un íntimo contacto entre el producto y la mucosa sea un factor de importancia. Podemos evidenciar que la eficacia del producto decrece a partir del momento en que las aplicaciones pasan de ser continuadas, a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 3 y 4 horas, a ser espaciadas tres veces al día. En un trabajo de Nolan¹⁴⁶, en que analiza el uso del Ácido hialurónico en gel al 0,2 % en el tratamiento de lesiones ulceradas por liquen plano concluye que serían preciso aplicaciones muy frecuentes para obtener un beneficio clínico más importante en la mejora del dolor y en la reducción del tamaño de la lesión. Tiene esto una obvia trascendencia en la posología, ya que parece indicar la necesidad de una administración continuada para que la eficacia del producto se mantenga estable. Ello añade interés a la utilización del formato de espray como una manera de facilitar la aplicación del mismo, sobre todo teniendo en cuenta la ausencia de efectos secundarios. De hecho, la influencia de las propiedades mucoadhesivas y reológicas del producto, propiedades necesarias para evitar la fácil identificación que se hubiese evidenciado en la distinta velocidad y en el flujo salido del dosificador del espray, harían aconsejable nuevos estudios ya que parecen

determinantes en la eficacia del producto. La concentración de ácido hialurónico utilizada en nuestro estudio lo dota de unas características viscoelásticas similares, pero no iguales, a la saliva a diferencia de la utilizada en otros estudios que, a concentraciones diferentes (0,5 mg/ml), confieren una similitud con la saliva total¹⁶⁰. Convendría que la solución a utilizar como placebo fuera lo más similar en características fisicoquímicas y reológicas a la saliva de modo que la concentración de Ácido hialurónico manejada no precisara de aditivos y adhesivos para imitar al placebo. Desde otra óptica, se ha atribuido al ácido hialurónico de alto peso molecular como el que hemos manejado nosotros, capacidades antiinflamatorias *per se*. Lo cierto es que nuestro estudio, coincidiendo con otros¹⁴⁵, no es capaz de establecer que la mejora de la sintomatología dolorosa y del tamaño de la lesión se base de manera significativa en la presencia de ácido hialurónico en la formulación aplicada, pese a que ésta es la conclusión de algunos trabajos como los de Cortivo¹⁵² en relación a la acción del ácido hialurónico en procesos inflamatorios orales como la periodontitis. Ciertamente, nuestro trabajo se aplica a lesiones ulceradas y por tanto se basa en una lesión histopatológica diferente que parte de una pérdida de la integridad de la mucosa y en la que de alguna manera el proceso de reacciones de la inflamación ya se ha iniciado. Esto establece una clara diferencia con el tratamiento y la aplicación del ácido hialurónico en procesos inflamatorios crónicos como la gingivitis o la periodontitis, pero no obstante existe bibliografía que también refleja la capacidad antiinflamatoria en el proceso de cicatrización de las heridas.¹⁵³

La influencia del control del proceso inflamatorio en la presencia de dolor a largo plazo ante lesiones ulceradas se pone en evidencia en trabajos como el de Saxen¹⁴⁸, en los cuales la acción del ácido hialurónico en gel se compara, tanto valorando el dolor basal como el estimulado, con otros productos clásicos en el manejo de esta patología como son la lidocaina o la asociación con diclofenaco como antiinflamatorio. Ciertamente, el resultado inicial, entendiéndose por tal hasta las 2 horas de aplicación, supone una mejoría significativa con cualquiera de los productos que aboga en favor de que, por diferentes mecanismos, hay una mejoría clínica cuantificada por la determinación mediante la escala de Valor

Analógico. Nuestro estudio corrobora ese hecho incluso en comparación con un placebo libre, por tanto, de acción farmacológica. A partir de las 2 horas, sin embargo, el único producto que demuestra un alivio del dolor de manera significativa es la asociación entre el Ácido hialurónico al 2,5 % y el diclofenaco al 3 % en gel. Infiere en ello la capacidad ya demostrada por Brown¹⁶¹ de mantener y liberar el antiinflamatorio en la mucosa.

De entre los productos tópicos utilizados frecuentemente y de fácil acceso para el tratamiento sintomático de esta patología, el Digluconato de clorhexidina es uno de ellos. Su utilización en colutorio no mejora la clínica dolorosa en los episodios instaurados pero sí reduce la prevalencia de infecciones secundarias² y, por tanto, no aporta ventajas en el control directo del dolor una vez se ha instaurado la lesión. Algunos autores¹⁴¹ también han atribuido al ácido hialurónico propiedades antisépticas ligadas más a una capacidad bacteriostática que bactericida. Ciertamente en el tiempo de duración del trabajo no hemos observado procesos de sobreinfección en las lesiones ulceradas objeto de estudio y ello concuerda con la afirmación de Pirnazar¹⁴¹ en el sentido de que las formulaciones de ácido hialurónico de alto peso molecular, como la que hemos manejado, tienen actividad bacteriostática al menos para un caldo de cultivo standard en el que están presentes bacterias comunes en la cavidad oral como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella Oris*, *Staphylococcus aureus* y *Propionibacterium acnés*. Del mismo modo, trabajos como los de Sakai¹⁴² sugieren que la actividad anti-Candida de las células epiteliales está mediada por ácido hialurónico extracelular lo que favorecería el uso del ácido hialurónico como tratamiento sintomático y local en aquellos pacientes afectados de candidiasis oral que padecen procesos de inmunodepresión y que probablemente ya utilizan otros fármacos por vía sistémica.

Pese a que algunos autores refieren que el uso de corticoides como la beclometasona⁵⁴ mejora el dolor de las lesiones ulceradas de manera significativa, en general en el uso de estos fármacos en sus diversas formulaciones y pese a su profusa utilización, hay discrepancias respecto de su eficacia. Probablemente

influye en ello, una vez más, las propiedades reológicas de los vehiculizantes y el mecanismo de aplicación. Se utilizan en formato de colutorio, de pasta de orabase y de espray estableciendo diferencias entre las distintas presentaciones que podrían justificarse en base al favorecedor efecto barrera que nosotros hemos encontrado, tanto cuando utilizamos ácido hialurónico, como cuando se utiliza placebo. Serían necesarios estudios complementarios para objetivar la importancia de este aspecto. Por otra parte mientras que el uso del ácido hialurónico oral no tiene efectos secundarios ni interacciones como se ha evidenciado en el desarrollo de nuestro estudio, las reticencias al uso de corticoides en niños y embarazadas dada la posibilidad de efectos secundarios son un obstáculo para su uso. Con todo existen evidencias^{6, 86, 93} que avalan su uso durante períodos cortos

Los amlexanos han sido utilizados de manera tópica también de manera tópica con éxito en el manejo del dolor y del tamaño de las lesiones ulceradas¹¹⁴. No existen sin embargo estudios comparativos con el ácido hialurónico y en cualquier caso en nuestro medio la oferta comercial de hialurónico es superior a la del amlexano y este factor es trascendental en una patología que a menudo utiliza la autoadministración.

Del mismo modo la experiencia en el manejo de carbenoxolona en colutorio no aporta evidencias concluyentes sobre los beneficios de su uso. Esta afirmación se hace extensiva a la utilización de colutorio de tetraciclina ya que pese a que existen pruebas limitadas de que las tetraciclinas tópicas disminuir los signos o síntomas de ulceración aftosa la evidencia es de muy baja calidad y precisaría estudios complementarios¹⁶²

La utilización de anestésicos como la benzocaína⁶ en orabase, en pasta o gel al 20 % que es el formato que utilizan diferentes marcas en el mercado, permite aliviar el dolor de manera instantánea. De hecho en el referido estudio de Saxen¹⁴⁸ se establece la comparación entre un anestésico del tipo lidocaina al 2 % en gel y el ácido hialurónico también en gel al 2,5 % observándose sorprendentemente, ya que no se le conoce actividad anestésica al ácido hialurónico, una reducción del dolor similar en ambos productos que se justifica

por la dificultad de la lidocaina para penetrar y difundir en el tejido inflamado perilesional. El mismo autor propone el uso de anestésicos como la benzocaína que de hecho es la más utilizada y que no presenta el mismo grado de dificultad a la hora de difundir en zonas de inflamación. El uso de este anestésico permitiría el alivio inmediato máxime si se asociase, en una presentación en la que podría incluirse el ácido hialurónico por sus características fisicoquímicas y su capacidad de hidratación, a un antitinflamatorio que actuase a largo plazo como el diclofenac y que es el objeto del citado estudio.

El tamaño de la úlcera se ha visto reducido durante el período de valoración de manera proporcional, tanto en los casos en que se utilizó placebo, como en los que se utilizó el producto aunque sin que existan diferencias significativas entre ambos. De hecho, los pacientes que utilizaron placebo tenían en general un tamaño mayor de sus lesiones. Saxen coincide con nosotros en que las medidas de la lesión no sufren disminución alguna independientemente del tipo de tratamiento. Ello coincide en nuestro caso con los datos obtenidos no solo en las primeras 8 horas, tal como referencia Saxen, sino también a lo largo de los 3 días que duró nuestro estudio. Parece evidente que la inhibición del proceso inflamatorio implica un retraso en la cicatrización de las lesiones y en ese sentido un producto proinflamatorio que favorezca la curación de la lesión como el ácido hialurónico pero que a la vez controle el dolor, preveiendo la sobreinfección, será el tratamiento idóneo en las lesiones ulceradas. El proceso de reparación de la lesión se inicia tan pronto se ha producido la solución de continuidad de la mucosa y la media del inicio de la aplicación del tratamiento o del placebo fue de 1 día , 11 horas y 19 minutos en el primer caso y de 1 día 10 horas y 17 minutos en el segundo. En ambos casos ya se habían iniciado, por tanto, los fenómenos reparativos. De los cuatro aspectos de la inflamación descritos por Paracelso; rubor, calor, tumor, dolor, nuestro trabajo pretende controlar tan solo el último y aunque no valoramos la aparición de nuevas úlceras, lo cierto es que trabajos como los de Nollan¹⁴⁵ refieren la disminución de la aparición de nuevas lesiones respecto de placebo. Nosotros no consideramos la opción de valorar esta variable por cuanto la aplicación tópica del producto nos hubiera obligado a aplicarlo en

zonas inicialmente sanas en previsión de que se estableciera con posterioridad una lesión ulcerada. El análisis de los resultados de otros trabajos ¹⁴⁴ planteados a más largo plazo (hasta 2 semanas) y que valora también las lesiones ulceradas provocada por la Enfermedad de Beçhet refleja una mejora en la mayoría de signos inflamatorios como corresponde a la evolución normal de toda lesión. Sin embargo establece una diferencia significativa en favor de los productos que utilizan ácido hialurónico para ésta patología de marcado carácter crónico. Los signos de tumor o hinchazón y ardor se mejoraron significativamente en relación a placebos en tanto que el rubor aunque mejoró no lo hizo de manera significativa.

Realmente y pese a la alta prevalencia de la patología ulcerativa oral, la certeza por parte de la población de su, en general, pronta resolución cuando no está ligada a enfermedades sistémicas, hace que lo más trascendente para el paciente sea el control del dolor en los días en que la lesión ulcerada tarde en resolverse.

Es por ello que en nuestro estudio ,que valoraba tanto la disminución del dolor como la del tamaño de la lesión , y en el cual no se incluían pacientes afectos de patologías ulcerativas crónicas o de larga duración ,el análisis de la variación de tamaño nos demuestra una reducción de un 61 % atribuible al propio proceso natural de curación más que a las diferencias entre productos, y que es coherente con los valores que, en el caso de Lee ¹⁴⁴ y referido a las lesiones ulceradas por Estomatitis aftosa oral recidivante, alcanza la reducción de un 78,8 %.

Creemos que en el futuro seguirán jugando un importante papel en el tratamiento sintomático de las lesiones ulceradas el amplio abanico de productos naturales, basados en la experiencia popular, generalmente extraídos de la herboristería y que tienen diferentes posologías y modos de aplicación según el sujeto que las utiliza. La falta de documentación científica no obvia el hecho de que, a su potencial acción farmacológica, puesto que de muchos de ellos se pueden obtener sustancias farmacológicamente activas como los flavonoides, el

timol, etc se añade el indudable efecto placebo. Como hemos visto en nuestro estudio se iguala al del producto a evaluar, produciendo un efecto beneficioso objetivable mediante la Escala de Valor Analógico.

Por otra parte no hemos encontrado diferencias significativas en la respuesta al tratamiento entre sexos en nuestro estudio como tampoco en ninguno de los estudios citados. La media de mujeres y hombres adscritos al tratamiento con placebo o con hialurónico es similar en nuestro estudio

Aunque el estudio demuestra que las localizaciones más dolorosas son las labiales y las menos las palatinas probablemente en función de la diferente vascularización y características del epitelio, no se ha objetivado una diferencia en la intensidad del mismo entre el resto de localizaciones lingual, vestibular y yugal. Y tampoco una mejora de la sintomatología o de la curación, en función de la ubicación del afta. Tampoco en la bibliografía que hace referencia a otros tipos de tratamiento se tiene en cuenta la localización de la lesión a la hora de valorar la mejoría de los parámetros estudiados

La forma galénica de aplicación del producto tiene como hemos descrito una gran importancia en la eficacia del fármaco no tan solo por su efecto barrera sino también por la facilidad de aplicación que es fundamental para que el producto esté en contacto el mayor tiempo posible con la lesión ulcerada. La utilización del producto en forma de spray permite el uso en cualquier circunstancia y lugar en tanto que los formatos tipo gel u orabase con componente de carboximetilcelulosa facilitan la adherencia a la mucosa pero son considerablemente más engorrosos de aplicar y dificultan la cumplimentación del tratamiento. La aplicación del concepto de barrera es posible que oriente a que los trabajos de investigación futuros de cualquiera de los fármacos a utilizar se apliquen en formato de spray, de gel o de orabase.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. La solución de ácido hialurónico en spray no disminuye el dolor causado por las úlceras orales en comparación con placebo.
2. La solución de ácido hialurónico en spray no acorta el tiempo de cicatrización de las úlceras orales comparado con placebo.
3. La solución de ácido hialurónico en spray no produce efectos secundarios nocivos para el paciente.
4. Es por ello que afirmamos que la utilización de compuestos a base de ácido hialurónico en spray no supone una mejoría sustancial en la sintomatología de las lesiones aftosas y por tanto no está justificada su uso clínico

10. PROPUESTAS DE LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

10. PROPUESTAS DE LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Existen fundamentos para creer en la posibilidad de que el efecto barrera sea determinante o influya en el proceso de curación de las lesiones. Por tanto, una línea de investigación, que supondría una nueva estrategia para abordar el tratamiento de las lesiones ulceradas orales, debería basarse en valorar la influencia de la forma de aplicación y de las características reológicas de los excipientes y aditivos en la mejora de los síntomas. Es una línea de estudio que junto con el estudio de la importancia de la relación entre peso molecular y la rapidez en la mejora de los procesos dolorosos y de cicatrización de los procesos ulcerados deberían ser objeto de estudios más detallados con una casuística más elevada.

En cuanto a las limitaciones del estudio lo han sido en primer lugar la dificultad en la captación de pacientes. Los pacientes afectados de úlceras orales conocen la corta duración del proceso y suelen dar poca trascendencia a la lesión con lo cual no acuden al odontólogo. Se ha tenido que recurrir a diversificar los puntos de recogida de casos. Ello ha supuesto un sesgo en tanto que hubiese sido deseable incrementar la muestra sin dispersar la captación.

También ha supuesto un inconveniente el que, en aras de obtener unas mismas características organolépticas que hicieran indistinguible placebo y tratamiento, se utilizara el mismo producto vehiculizante. Ello añade incertidumbre a la valoración sobre si el efecto beneficioso detectado tanto en las aplicaciones de ácido hialurónico como en las de placebo se pueda deber al vehículo o a sus efectos.

11. BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Stoopler ET, Sollectio TP. Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner. N.Y State Dent J. 2003; 69 (2):27-9.
2. Bascones-Martinez A, Figuero-Ruiz E, Esparza-Gomez GC .Oral ulcers Med Clin 2005; 125 (15):590-7.
3. Mickulitz J,Kummel W. Die Krankheiten des Mundes. G.Fisher , Jena 1969;28:95-102.
4. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent).Clin Evid. 2005; 13: 1687-94.
5. Ship JA. Recurrent aphtous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 141-7.
6. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphtous ulcers: a reviewof diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc 1996; 127:1202-13.
7. Esparza G, Cerero R, Moreno LA. Estomatitis aftosa recurrente. Gac Dent 2000; 104: 44-52.
8. Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphtous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol End 1996; 82:472.
9. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphtous stomatitis. Dermatol Clin 1996; 21: 36-47.
10. Grinspan D. Aftas, aftoides y aftosis. Enfermedades de la boca. Buenos Aires .Argentina: Ed. Mundi ; 1977; 402.
11. Woods MA, Mohammad AR, Turner JE, Mincer HH. Ulceras orales. Quintessence Int 1990; 21:141-151.
12. Puyal M, Jimenez C, Chimenos E, López J, Julia A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en pacientes con hemopatías malignas. Med Oral 2003; 8:10-18.
13. Rubright WC et al. Oral slough caused by dentifrice detergentsand aggravated by drugs with antisialic activity. J Am Dent Assoc 1978; 97:215-220.
14. Sun A,ChiaJS, Chiang CP. Increased proliferative response of peripheral blood mononuclEstomatitis aftosa oral recidivante cells and

- cells T to streptococcus mutans and glucosyltransferase D antigens in the exacerbation stage of recurrent aphthous ulcerations. J Formos Ned Assoc. 2002; 101(8):560-6.
15. Anil S, Ellepola AN, Saramanayake LP, Beena VT. Tuberculous ulcer of the tongue as presenting feature of pulmonary tuberculosis and VIH infection. *Gent Dent* 2000; 48:458-61.
 16. De Aguiar MC, Arrais MJ, Mato MJ, De Araujo VC. Tuberculosis of the oral cavity: a case report. *Quintessence Int* 1997; 28:745-7.
 17. Birek C. Herpesvirus-induced diseases : oral manifestations and current treatment options. *J.Calif Dent Assoc.* 2000;28(12):911-21
 18. Blank H. Recurrent aphthous ulcers *JAMA* 1950: 142.
 19. Stark MM, Kibrick S, Neisberger D. Studies on recurrent aphthous. *Lab Clin Med* 1954; 44:261.
 20. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection . *J.Oral Pathol Med* 1993; 22:64-8.
 21. Epstein JB, PEstomatitis aftosa oral recidivantesall NM,Truelove El .Oral Candidiasis: Effects of antifungal therapy upon clinical signs,symptoms,salivary antibody and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51:32-36.
 22. Jimenez C, Henning M, Kleiner S, Tovar 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 de Vargas durante el periodo de septiembre 1998- agosto 1999 . *Acta Odontol Venezol* 2001: 39.
 23. Pérez A. Estomatitis aftosa recurrente. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2003; 2 (6) Artículo 3.
 24. Field EA; Allan RB. Oral ulceration;A etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(10):942-62.

25. Pacho JA, Piñol FN. Estomatitis aftosa recurrente: Actualización .Rev Cubana Estomatol 2005; 42(Pt 1).
26. Rioboo MR, Planells P, Rioboo R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10(5):376-87.
27. Varela M. Problemas bucodentales en Pediatría. Madrid: Ergon, 2000.
28. Berini L, Garatea J, Gay C: La infección odontogénica. En: Gay C, Berini L. Cirugía Bucal. 1ªedición. Madrid, Ergon, 2000; 125-150.
29. Uribarri FG. Álvarez E, Claver E: Urgencias bucodentales. En atención Odontoestomatológica. Madrid. Avances científicos 2005.
30. Riena P, Ras RM. Estomatitis Aftosa: una consulta frecuente en atención primaria. Semergen 2000; 26(4): 186-191.
31. 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. Período 1.992 – 1.997. (Tesis doctoral) Venezuela; 1.999.
32. Lehner T. Pathology of recurrent ulceration in Behçet`s syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. J Pathol 1968; 97: 481-94
33. Mason RM, Barnes CG. Behçet`s syndrome with arteritis. Ann Rheum Diseases 1969;28 :95-102
34. Cooke B. Recurrent oral ulceration.Br Dent J 1969; 81:159-61
35. Cohen L. Ulcerative lesions of the oral cavity. Int J Dermatol 1980;19:362-374
36. Powell FC, Rogers RS. A practical approach to oral lesions. Primary care 1983; 10 :495-501
37. Bascones A, Campo J, Navarro AB. Procesos mucocutáneos de localización gingival. En: Bascones Martínez A, editores. Periodoncia Clínica e Implantología Oral. 2º ed. Madrid.Ediciones Avances Médico-Dentales; 2001.

38. Bagán JV, Sanchis JM, Milian MA, Peñarocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:395-7.
39. Steffen C, Thomas D. The man behind the eponyms: Richard L Sutton: periadenitis mucosa necrotica recurrens (Sutton's ulcer) and leukoderma acquisitum centrifugum-Sutton's (halo) nevus. *Am J Dermatopathol* 2003; 25:349-54.
40. Chung JY, Ramos-Caro FA, Ford MJ, Mullins D. Recurrent scarring ulcers of the oral mucosa. Sutton disease (periadenitis mucosa necrotica recurrens). *Arch Dermatol*. 1997; 133(9):1162-3, 1165-6.
41. Burruano F, Tortorici S. Major aphthous stomatitis (Sutton's disease): etiopathogenesis, histological and clinical aspects. *Minerva Stomatol*. 2000;49:41-50
42. Binnie WH. Oral and maxillofacial pathology case of the month. Recurrent aphthous stomatitis herpetiform type. *Tex Dent J*. 2000; 117(3):49, 100-1.
43. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quint Int* 2000; 31:95-112.
44. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, Cirillo N. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(8):728-32.
45. Bazrafshani MR, Hajjer AH, Ollier WE, Thornill MH, IL-B1 and IL-6 gene polymorphism encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun*. 2002; 3(5):302-5.
46. Bazrafshani MR, Hajjer AH, Ollier WE, Thornill MH, IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2003; 9(6):287-91.
47. From the NIH. Aphthous stomatitis is linked to mechanical injuries, iron and vitamins and certain HLA types. *JAMA* 1982; 247:774-5.

48. Challacombe JJ, Batcheldor JR, Kennedy LA, Lehner T. HLA antigens in recurrent oral ulcerations. *Arch Derm* 1977;113:1717-9
49. Lehner T, Welsh KI, Batcheldor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Inmunol* 1982;47:581-7
50. Albanidou- Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, Papanayotou P. HLA-A,B,C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. *Ann Dent* 1988;47:5-8
51. Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. HLA-A,B,C,DR,MT and MB antigen in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:364-70
52. Sun A, Hisieh RP, Chu CT, Wu YC. Strong association of HLA-DRw9 in Chinese patients with recurrent oral ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:195-8
53. Ozdemir M, Acar H, Deniz F, Tümer E, Engin B, Balasar O. HLA-B*51 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89(2):202-3.
54. Thompson AC, Nolan A, Lamey PJ. Minor aphthous oral ulceration : a double-blind cross-over study of beclomethasone dipropionate aerosol spray. *Scott Med J* 1989; 34:531-2.
55. Dalmau J, Alegre M, Domingo P, Alomar A. Major oral aphthous ulceration in HIV-1 infection: successful response after highly active antiretroviral therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(1):126-7.
56. Yildirim B, Oztürk MA, Unal S. The anti-Helicobacter pylori antibiotherapy for the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in a patient with Behçet's syndrome. *Rheumatol Int* 2009; 29(4):477-8.
57. Maleki Z, Sayyari AA, Alavi K, Sayyari L, Baharvand M. A study of the relationship between Helicobacter pylori and recurrent aphthous stomatitis using a urea breath test. *J Contemp Dent Pract*. 2009; 10(1):9-16.

58. Martinez O, Mendes LL, Alves JB. Secretory a immunoglobulin, total proteins and salivary flow in recurrent aphthous ulceration. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73(3):323-8.
59. Koridze Kh, Ladashvili L, Taboridze I, Bakradze M. Immunological aspects of aphthous stomatitis. *Georgian Med News.* 2007; 151:37-9.
60. Urańska N, Urbaniak B, Lewkowicz P, Tchórzewski H. Recurrent aphthous ulcers: the etiology with special reference to immunological theories. *Pol Merkur Lekarski.* 2000; 8(44):113-7.
61. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, Tarkowski M, Kurnatowska A, Tchórzewski H. Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *linfocitos J Oral Pathol Med.* 2008; 37(8):454-61.
62. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchórzewski 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; 99(1):57-62.
63. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis Tohoku DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Exp Med.* 2007; 212(2):101-5.
64. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16(1):66-7.
65. Koybasi S, AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27(4):229-32.

66. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med.* 1991; 20(10):473-5.
67. Calderón PE, Valenzuela FA, Carreño LE, Madrid AM. A possible link between cow milk and recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(7):898-9.
68. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 283 (6306):1569-70.
69. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int .J. Dermatol.* 2000; 39(5):358-60.
70. Atkin PA, Xu X, Thornill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking :an epidemiological study measuring plasma continue. *Oral Dis.* 2002 May ;8(3):173-6
71. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12(1):1-21.
72. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64 (7):645-8.
73. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol.* 1992; 80 (3 Pt 1):455-8.
74. Gandara Rey JM, Gandara Villa P, Somoza Martin M. Lesiones Ulcerosas: Aftas y aftosis .En: Cevallos A, Bullón P, Gandara, JM, Chimenos E, Blanco A, Martinez-Sahuquillo A, Garcia A. *Medicina Bucal Práctica. ASOPROGAIIO. Santiago de Compostela.* 2000:189-203.

75. Bagán JV, Esparza G. Estomatitis aftosa recidivante. En: Bagán JV, Cevallos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. Medicina Oral. Masson eds. Barcelona. 1995:137-50.
76. Behçet H . Über rezidivierende Aphthosen, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien . Dermatologische Wochenschrift 1937; 105:1152-7.
77. Arbesfeld SJ, Kurbam AK, Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1988;19:767-79.
78. Salas R, Sagué J, Laurenc A . Enfermedad de Behçet . Presentación de un caso. Arch. Esp. Urol v.60 n.1 Madrid ene-feb. 2007.
79. Wetter DA, Davis MD . Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. J Am Acad Dermatol. 2010; 62 (1):45-53.
80. Groves RW. Pemphigus: a brief review. Clin Med. 2009; 9(4):371-5.
81. Demirçay Z, Baykal C, Demirkesen C. Lichen planus pemphigoides: report of two cases. Int J Dermatol. 2001;40(12):757-9.
82. Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, Di Liberto C, Campisi G. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. J Periodontol. 2008; 79 (1):4-24.
83. Tar I, Márton I. The oral lichen planus: doubts and evidence. Fogorv Sz. 2009; 102 (3):103-9.
84. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. Clin Exp Dermatol. 2009; 34(4):456-61.
85. Partridge M, Poswillo DE Topical carbenoxolone sodium in the management of herpes simplex infection. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984; 22 (2):138-45.

86. Crispian Scully, Meir Gorsky and Francina Lozada-Nur, The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: A consensus approach, *J Am Dent Assoc* 2003; 134(2): 200-207.
87. Jonathan A et al. Recurrent aphthous stomatitis . *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1996; 81:141-147.
88. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 (1):41-50.
89. Russo GP, Bernasconi C, Finna M, Di Venere D, Laforgia A. Aftas y Aftosis: Características clínicas, factores etio-patogenéticos y estado actual del tratamiento. *Odontoestomatología & Implantoprotesis* 3/90: 133-137.
90. Humer IP. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 75(5):595-8.
91. Grady D, Ernest VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1992; 74: 463-5.
92. Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991; 154:471-2
93. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985;93:239-42.
94. Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis : current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
95. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent*. 2002; 50(2):157-66.
96. MacPhail L. Topical and systemic therapy for recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg*.1997; 16(4):301-7.
97. Porter SR, Scully C. Aphthous ulcers: recurrent. *Clin Evidence* 2002; 3:606-12.

98. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol.* 1996; 23:778-81.
99. Un Pakferrat Mansourian Una, Nomen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, O Khalilzadeh , Basir-S Shabestari. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphtous stomatitis: a double blind randomized clinical trial. *Med Clin Invest* 2010;33(3) :189-95
100. J.M^a. Aguado, N. Martínez, I. Arriola .Consideraciones terapéuticas sobre el dolor neuropático (III). *JADA*, 2008; 4:209.
101. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, et al. Effect of an antimicrobial mouth rinse on recurrent aphthous ulceration. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72:425-29.
102. Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK. Memory enhancing activity of *Glycyrrhiza glabra* in mice. *J Ethnopharmacol* 2004, 91 (2-3): 361-5.
103. J López et al. Tratamiento de la aftosis oral recurrente. Estudio a doble ciego en 90 pacientes. *Anales de Odontoestomatología.* 1997; 5:177-183.
104. Toras H. Tratamiento de las aftosis y de la estomatitis aftosa. *Piel*, 1993; 8:302-305.
105. Natah SS, Konttinen YT, EnattÁcido hialurónico NS. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:221-34.
106. Lenhner T. Progress report. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut.* 1977; 18:491-511.
107. Jonathan A Ship. Recurrent aphtous stomatitis. *Oral Medicine Oral Pathology Oral Surgery* 1996; 8:234-39.
108. Eisen D, Lynch Dp. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68:201-6.

109. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Salomon AR, et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med.* 1986; 146:878-81.
110. Scully C, Ph D. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006; 355:165-72.
111. Lozada-Nur F, Ilang MZ, Zhou G. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:283-7.
112. Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis:a randomized cross over-study *Dermatol Online J* 2007 may 1;13(2):1.
113. Häyrinen-Immonen R, Sorsa T, Pettilä J et al. Effect of tetracyclines on collagenase activity in patients with recurrent aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23:263-72.
114. Greer RoJr, Lindenmuth JE, Juarez T, Khandwala A. A double - blind study of topically applied 5 % amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51:243-8.
115. Murray B, Mc Guinness N, Biagioni P, Hyland P, Lamely PJ. A comparative study of the efficacy of Aphtheal in the management of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:413-9.
116. Taylor LI, Walker DM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Dr Deat J.* 1993; 175:125-9.
117. En <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56619&formato=pdf&formulario=FICHAS>
118. Narang U. Cyanoacrylate medical adhesives, a new era Colgate ORABASE Soothe.N.Seal Liquid Protectant for canker sore relief. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 2001; 32:7-11.

119. Gaffar A. Recurrent oral ulcers--an overview. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 2001; 32:4-6.
120. Kutcher M. Evaluating the efficacy of 2-octyl cyanoacrylate bioadhesive for treatment of oral ulcerations. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 2001; 32:12-6.
121. Reznik D, O'Daniels CM. Clinical treatment evaluations of a new topical oral medication. : *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 2001; 32:17-21.
122. Graykowski EA, Drinman A, Gier R. et al. Treatment of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol.* 1978; 7:439-40.
123. Barrons RW, Treatment strategies for recurrent oral aphtous ulcers, *American Journal Syst Pharm.* 2001; 58 (1):41-50.
124. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis .*Arch Dermatol.* 2007; 143(4):463-70.
125. Dolby AE, Walker DM. A trial of cromoglycic acids in recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol.* 1978; 7:439-40
126. Eisten D, Ellis CN. Topical cyclosporin for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol.*1990; 23:1259-61.
127. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment or recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphtae and aphtosis. *Arch Dermat* 1979; 115:636-637.
128. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB.Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.*Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD000978. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000978.
129. Sullivan TP, King LE, BOyd AS. Colchicine in dermatology. *J AM Acad Dermatol* 1998; 39:993-999.

130. Greenberg MS. Drugs used for connective-tissue disorders and oral mucosal diseases. Ciancio SG. ADA Guide to Dental Therapeutics. 2000:438-453.
131. Ru CB, Stram JR, Chasin WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 114:671-675.
132. Fresko I, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Mat C, Tanverdi MM, Yazici H The management of Behçet's syndrome. Ann Med Interne. 1999; 150(7):576-81.
133. Katz J et al. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine an open trial. J Am Acad Dermatol 1994;31:459-61.
134. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. Quintessence Int. 2005; 36(7-8):531-8.
135. Beltrame M. Results of using isoprinosine in aphthous stomatitis. Minerva Stomatol. 1982; 31(2):271-6.
136. Kolseth I, Herlofson BB, Pedersen A. Norwegian LongoVital Recurrent aphthous ulceration: a randomized, double-blind, placebo controlled study. Oral Dis. 2005; 11(6):374-8.
137. Davis RH. Biological Activity of Aloe vera. SOFW-journal, 119 Jahrgang, 11/93.
138. Engström OE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound Ealing. J Periodontal 2001;72(9):1192-200.
139. Endre A, Balazs MD, Pliilip Band. Hyaluronic Acid:Its structure and Use. Cosmetic&Toiletries. 1984; 99: 65-71.
140. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. J Clin Periodontol. 2003; 30(2):159-64.
141. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of Hyaluronic acid. J Periodontol. Apr 1999; 70(4):370-4.

142. Sakai A, Akifusa S, Itano N, et al. Potencial role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells. *Med Mycol* Feb 2007; 45(1):73-9.
143. Porter S. Transient benefits for topical hyaluronic acid in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. Sep 2006; 35(8):461-5.
144. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2 % hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(5):590-5.
145. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the Management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35(8):461-5.
146. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronan acid in the Management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:299-303.
147. Cantor JO, Nadkarini PP. Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5:257-60.
148. Saxen MA, Ambrosius WT, Rhemtula al-KF, Russel AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenaco in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 84(4):356-61.
149. Laredo L. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. En <http://eprints.ucm.es/tesis/19911996/D/0/AD0038701>.
150. Krasiński R, Tchórzewski H. Hyaluronan-mediated regulation of inflammation. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007; 61:683-9.
151. Roshkind DM The practical use of lasers in general practice. *Alpha Omegan*. 2008; 101(3):152-61.
152. Cortivo R, De Galateo A, Hadad M, Carbelotto M, Abaangelo G. Glycosaminoglycans in human normal gingiva and in periodontosis.

- Biochemical and histological observations. *G.Stomatol Ortognatodonzia* 1986; 5: 68-72.
153. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf R. A model for the role of hyaluronic acid in fibrin in the Estomatitis aftosa oral recidivantly events during the inflammatory response and wound healing. *M Theor Biol.* 1986; 119:219-234.
154. Rodgers KE, Johns DB, Girgis W, Campeau JD, DiZerega GS. Reduction of adhesion formation with hyaluronic acid after peritoneal surgery in rabbits. *Fertil Steril.* 1997; 67:553-558.
155. Formiguera Sala S, Esteve de Miguel R. Intra-articular hyaluronic acid he treatment of osteoarthritis of the knee: A short term study. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1995; 15:33-38.
156. Berrone S, Gallesio G, De Giovanni PP, Tofti F. Impiedo dell'acido ialuronico in odontoestomatologia e in cirugia maxillo-facciale. *Revisione della letteratura e prospettive future. Stomat Lomb.*1992; 4:227-234.
157. Sasaki T, Kawamata-Kido H. Providing and environment for reparative dentine induction in amputaedrat molar pulp by high molecular weight hyaluronic acid. *Arch Oral Biol.* 1997; 1995:209-219.
158. Normas de Buena practica clinica [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3 en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3/en.htm).
159. Weckx LL, Hirata CH, de Abreu MA, Fillizola VC, da Silva OM. Levamisol nao previne lesoes de estomatite aftosa recorrente: un esaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55:132-8.
160. Park MS, Chang JY, Kang JH, Park KP, Kho HS. Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Dis.* 2010;16(4):382-7.
161. Brown MB, Marriott C, Martin GP. The effect of hyaluronan on the vitro deposition of diclofenaco within the skin. *Int J Tissue React* 1995; 17:133-40.

162. Porter SR, Scully Ceb C. Aphtous ulcers (recurrent) Clin Evid (Online). 2007 Jun 1; 2007. pi: 1303.
163. Carrie L, Alison J, Bruce MD, Roy S, Roger MD. Successful Treatment of Complex Aphthosis with Colchicine and Dapsone. Arch Dermatol. 2009; 145(3):273-27.

12. ANEXOS



MANUAL DEL INVESTIGADOR

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN 1ª VISITA

El investigador principal del estudio entrega a cada observador un juego de documentación (anexos 1, 2, 3, 4 y 5) junto con unas muestras del producto que contiene ácido hialurónico o placebo, en función del proceso de aleatorización, registrando los números de producto y el nombre del observador.

Cuando se detecta un posible paciente el observador supervisa la lesión y corrobora que cumple criterios de inclusión.

Explica al paciente las bases del estudio y le entrega la hoja de información con el consentimiento informado para su firma, si acepta su inclusión, anotando el nombre de quien lo explica.

Una vez firmado guarda el Consentimiento y registra y guarda también los datos en el anexo 2 junto con el número de producto.

Anota también en un Excel el número de producto y el nombre del paciente.

Entrega por último al paciente la muestra de producto, la hoja de recogida de datos (anexo 3) y la hoja informativa (anexo 4) aleccionándole en la metodología de registro y aplicación.

El observador le explica al paciente que debe volver pasados 4 días con el cuestionario cumplimentado correctamente

Anexo 1

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN 2ª VISITA

El paciente vuelve a los 4 días y el observador registra de nuevo los datos del anexo 2 y recoge el anexo 3 que trae el paciente corroborando que está correctamente cumplimentado

Posteriormente el investigador principal recoge todos los cuestionarios y documentación de los diferentes observadores para su procesamiento.

Anexo 2



ESTUDIO DEL EFECTO ACIDO HIALURONICO EN EL TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS ORALES

| |
|--|
| NOMBRE PACIENTE APELLIDOS SEXO EDAD |
| FECHA DE REGISTRO HORA DE REGISTRO NOMBRE DEL OBSERVADOR |

| | |
|--------------------------|----------------|
| <input type="checkbox"/> | VISITA INICIAL |
| <input type="checkbox"/> | VISITA FINAL |

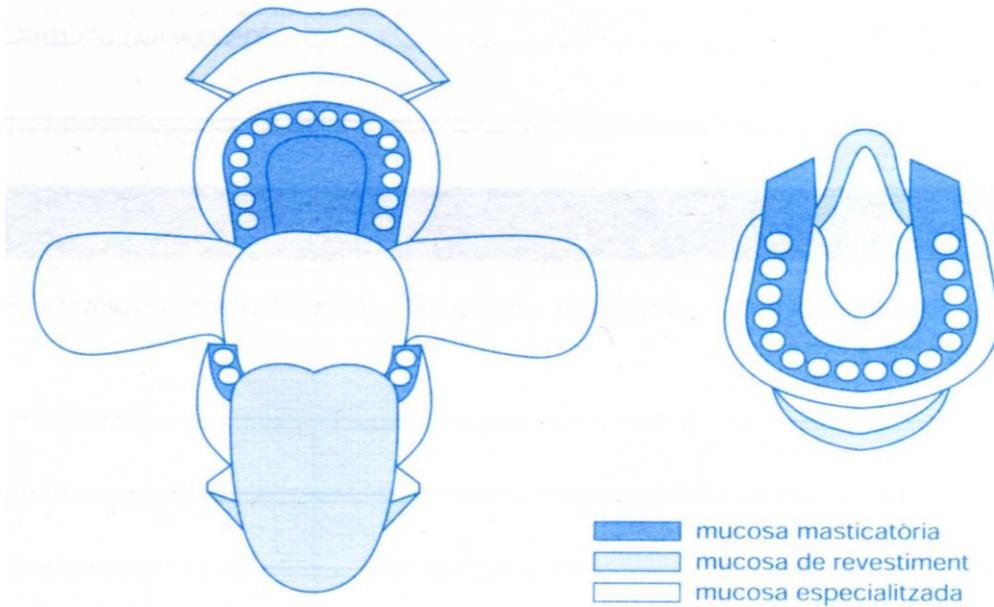
DIAGNOSTICO PRESUNCION :
 FARMACOS QUE UTILIZA :
 DIAS DE EVOLUCION
 NUMERO DE ULCERAS
 INTENSIDAD DEL DOLOR mediante EVA (Escala Valor Analógico) para cada úlcera descrita según esquema adjunto.

Marcar con un círculo la úlcera más dolorosa y que será la que evaluará el paciente

| | | A | B |
|---|--------------------------------|---|---|
| | | Con la prótesis puesta en máxima intercuspidadación | Sin prótesis o si el paciente no lleva Prótesis |
| 1 | Antes de aliviar la prótesis | A1 | B |
| 2 | Después de aliviar la prótesis | A2 | |

LOCALIZACION, TAMAÑO (< 5mm., de 5 a 10 mm , > 10 mm.) DESCRIPCION y DIAS DE EVOLUCION
 VALORACION DEL PACIENTE Y OBSERVACIONES : En el reverso

Anexo 2



| | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------|-----------------------|
| Número de úlcera | Valor de A1 | Tamaño | Días evolución |
| | Valor de A2 | | |
| | Valor de B | | |

Anexo 3



NOMBRE PACIENTE

DIA 1 : FECHA DE REGISTRO:

RECUERDE ACLARARSE LA BOCA CON AGUA ANTES DE LA APLICACION

MINUTOS Desde la aplicación del producto

Intensidad del dolor . (Marque en la cuadrícula del 0al 10 según la intensidad)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 5 minutos | | | | | | | | | | | |
| 10 minutos | | | | | | | | | | | |
| 15 minutos | | | | | | | | | | | |
| 20 minutos | | | | | | | | | | | |
| 30 minutos | | | | | | | | | | | |
| 45 minutos | | | | | | | | | | | |
| 60 minutos | | | | | | | | | | | |
| 3 HORAS | | | | | | | | | | | |
| 4 HORAS | | | | | | | | | | | |

SIN LLEVAR LA PRÓTESIS

DIA 1 : FECHA DE REGISTRO:

RECUERDE ACLARARSE LA BOCA CON AGUA ANTES DE LA APLICACION

MINUTOS Desde la aplicación del producto

Intensidad del dolor . (Marque en la cuadrícula del 0al 10 según la intensidad)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 5 minutos | | | | | | | | | | | |
| 10 minutos | | | | | | | | | | | |
| 15 minutos | | | | | | | | | | | |
| 20 minutos | | | | | | | | | | | |
| 30 minutos | | | | | | | | | | | |
| 45 minutos | | | | | | | | | | | |
| 60 minutos | | | | | | | | | | | |
| 3 HORAS | | | | | | | | | | | |
| 4 HORAS | | | | | | | | | | | |

LLEVANDO LA PRÓTESIS

Anexo 3

DÍAS SUCESIVOS:

Intensidad del dolor . (Marque en la cuadrícula del 0al 10 según la intensidad)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| DIA2 DESAYUNO | | | | | | | | | | | |
| DIA2 COMIDA | | | | | | | | | | | |
| DIA2 CENA | | | | | | | | | | | |
| DIA3 DESAYUNO | | | | | | | | | | | |
| DIA3 COMIDA | | | | | | | | | | | |
| DIA3 CENA | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| DIA2 DESAYUNO | | | | | | | | | | | |
| DIA2 COMIDA | | | | | | | | | | | |
| DIA2 CENA | | | | | | | | | | | |
| DIA3 DESAYUNO | | | | | | | | | | | |
| DIA3 COMIDA | | | | | | | | | | | |
| DIA3 CENA | | | | | | | | | | | |

SIN LLEVAR LA PRÓTESIS

LLEVANDO LA PRÓTESIS



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Nombre del estudio: "Estudio a doble-ciego de la eficacia de una solución de ácido hialurónico en espray en el alivio sintomático y en la disminución del tiempo de cicatrización de las lesiones ulceradas de la mucosa oral."

Investigador principal: Dr. Manuel Ribera Uribe

Dirección: C/ Josep Trueta, s/n, 08191 Sant Cugat del Vallés

Teléfono: 93 504 20 00

Se ha solicitado su participación en un estudio de investigación. Antes de decidir si desea participar, es importante que comprenda los motivos por los que se lleva a cabo la investigación, cómo se va a utilizar su información, en qué consistirá el estudio y los posibles beneficios, riesgos y molestias que conlleva. Tómese su tiempo para leer detenidamente la siguiente información. Si ya participa en algún otro estudio, no podrá hacerlo en esta nueva investigación.

¿TENGO OBLIGACIÓN DE PARTICIPAR?

La decisión sobre participar o no en la investigación le corresponde a usted. Incluso aunque decida no formar parte del estudio clínico, esto no supondrá ningún perjuicio para usted, incluido el tratamiento y asistencia que tiene derecho a recibir. Si decide participar, se le entregará este Formulario de consentimiento informado para que lo firme. Aunque decida tomar parte en la investigación, será libre de abandonarla en cualquier momento que desee. La calidad de la asistencia que reciba no se verá afectada.

¿QUÉ PASARÁ SI ACEPTO PARTICIPAR?

Ha decidido usted colaborar voluntariamente en un proyecto de investigación sobre el tratamiento de las úlceras bucales.

Anexo 4

Junto con una muestra del producto objeto de estudio le facilitamos una hoja de recogida de datos.

DESPUÉS DE LA VISITA INICIAL EN LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD LE FACILITAREMOS UNA HORA DE VISITA, 4 DÍAS DESPUÉS, PARA REVISAR EL TRATAMIENTO.

ES MUY IMPORTANTE LA EXACTITUD A LA HORA DE ANOTAR LOS DATOS

1. Una vez en su casa , el mismo día , el paciente DEBE APLICARSE EL PRODUCTO y ANOTAR LA INTENSIDAD DEL DOLOR DE LA ÚLCERA OBJETO DE CONTROL a los 5,10,15,20,30,45,60 minutos y 3 y 4 horas después de la aplicación, aclarándose la boca previamente y registrándolo en la ficha QUE LE FACILITAMOS JUNTO CON LAS MUESTRAS

Si usted no es portador de prótesis, utilice solo las casillas que indican "SIN LLEVAR PRÓTESIS", en color verde. Si por el contrario, lleva una prótesis, registre el dolor con y sin prótesis, en las casillas correspondientes., en color azul.

2. El resto de días, hasta el 4º día laborable en que volverá al Centro, se aplicará el producto por la mañana , al mediodía y por la noche después de cada comida registrando el dolor de la misma manera (azul con prótesis, verde sin prótesis) Y ANOTÁNDOLO EN LA MISMA FICHA
3. El 4º día a contar desde la visita inicial al Centro volverá al mismo donde se revisará y recogerá su ficha

¿CÓMO SE VAN A UTILIZAR MIS DATOS PERSONALES?

Mediante la firma de este formulario, usted da su consentimiento al Doctor del estudio y a su personal para recopilar sus datos personales.

Anexo 4

El Doctor del estudio utilizará sus datos personales para la administración y dirección del estudio, la investigación y los análisis estadísticos.

El Doctor del estudio compartirá los datos personales recabados durante el estudio con la empresa patrocinadora del estudio. La Empresa patrocinadora de este estudio es Bioplax, Ltd. Los Datos del estudio compartidos con la Empresa patrocinadora no incluyen su nombre ni su dirección. En su lugar, el Doctor del estudio asignará un número de código a los Datos del estudio enviados a la Empresa patrocinadora. Únicamente el Doctor del estudio y su personal tendrán acceso a la clave del código que permite asociar los Datos del estudio con usted. No obstante, la Empresa patrocinadora, sus representantes, contratistas, autoridades reguladoras, el Comité de ética independiente u otras entidades de supervisión podrían revisar sus datos personales en el puesto del Doctor del estudio. El objetivo de dichas revisiones es garantizar la dirección adecuada del estudio o la calidad de los Datos del estudio.

La Empresa patrocinadora podría utilizar sus Datos del estudio para investigación y desarrollo. Cualquier uso continuado de sus Datos del estudio por parte del Doctor del estudio o de la Empresa patrocinadora tendrá los fines que se describen en este formulario.

Si retira su consentimiento para utilizar sus Datos del estudio, no podrá seguir participando en la investigación.

Tenga en cuenta que los resultados del estudio podrían aparecer publicados en la bibliografía médica, si bien su identidad no sería revelada.

La Empresa patrocinadora es responsable de su propio procesamiento de los Datos del estudio.

¿CÓMO PUEDO ESTABLECER CONTACTO SI NECESITO OBTENER MÁS INFORMACIÓN O AYUDA?

En caso de sufrir un daño relacionado con el estudio o para obtener respuesta a cualquier pregunta relativa al estudio o a los procedimientos/tratamiento del estudio, póngase en contacto con:

Sra. Esmeralda Vélez

Nº de teléfono 93 504 20 00

Dirección C/ Josep Trueta, s/n, 08195, Sant Cugat del Vallés

Anexo 5



He recibido información verbal acerca del estudio anterior y he leído la información escrita que se adjunta.

He tenido la oportunidad de analizar el estudio y de realizar preguntas.

Doy mi consentimiento para tomar parte en el estudio y asumo que mi participación es totalmente voluntaria.

Entiendo que podré retirarme en cualquier momento sin que ello afecte a mi futura asistencia médica.

Mediante la firma de este documento de información al paciente, doy mi consentimiento para que mis datos personales, se puedan utilizar como se ha descrito.

Firma del participante

Fecha de la firma

Para ser firmado y fechado por el participante

Nombre impreso del participante (LETRA MAYÚSCULA DE IMPRENTA)

Firma de la persona que ha dirigido la
reunión de consentimiento informado

Fecha de firma

Nombre impreso de la persona que ha dirigido la reunión de consentimiento
informado (LETRA MAYÚSCULA DE IMPRENTA)

Anexo 6

