

Revisión: Aftas Orales Recurrentes y su Enfrentamiento en Atención Primaria

Carolina Aranís J.
Interna de Medicina

Jorge Oporto C.
Interno de Medicina

Solange Rivera M.
Departamento de Medicina Familiar.
Pontificia Universidad Católica de Chile

Alejandro Wulf W.
Departamento de Medicina Familiar.
Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia a:
Carolina Aranís J.
E-mail: caaranis@gmail.com

Recibido: 5 de julio de 2007
Aceptado: 26 de julio de 2007

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la lesión más frecuente de la mucosa oral; es una entidad de la que se desconoce la etiología exacta y carece de terapéutica específica, lo que obliga a utilizar tratamientos sintomáticos que consiguen reducir los síntomas y, en algunos casos, inducir períodos de remisión, pero sin resolver el problema de base. De entre los múltiples tratamientos que se han utilizado, los corticoides

REVIEW: PRIMARY CARE MANAGEMENT OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

The recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most frequent injury of the oral mucosa; the exact etiology is unknown and the treatment is unspecific. Thus it forces to use symptomatic treatments that reduce the symptoms and, in some cases, to induce longer periods of remission, but without solving the problem. Among the multiple treatments that have been used, the corticoids continue being the fundamental pillar for the handling of the episodes of injuries, but it is not clear if the improvement obeys to the drug or natural evolution of the disease. In the present article we will review the main unchaining factors, the differential diagnosis, clinical presentation and possible treatments.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, aftas, treatment.

siguen siendo el pilar fundamental para el manejo de los brotes, pero no está claro si la mejoría obedece al efecto del fármaco o a la evolución natural de la enfermedad. En el presente artículo, revisaremos sus principales desencadenantes, su diagnóstico diferencial, formas de presentación clínica y posibles tratamientos.

Palabras clave: estomatitis aftosa, aftas orales, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es una enfermedad frecuente caracterizada por úlceras orales redondeadas, superficiales, dolorosas y recurrentes¹. Su prevalencia se ha estimado en alrededor de 5 a 10% en niños y en el 66% de los adultos jóvenes². Estudios de corte transversal muestran que es más frecuente en menores de 40 años, mujeres, no fumadores y en el nivel socioeconómico alto³.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica sobre

el manejo de la estomatitis aftosa recurrente, que el profesional de atención primaria puede ofrecer.

Factores predisponentes

La EAR se caracteriza por tener predisposición genética. Más del 42% de los pacientes tiene un pariente de primer grado con EAR⁴. La probabilidad de tener EAR es de 90% cuando ambos padres están afectados, pero disminuye a menos de 20% cuando no existe historia familiar. La EAR tiene incluso mayor probabilidad de ser más intensa y comenzar a edad más temprana cuando existe historia familiar.

La EAR corresponde a una condición localizada y benigna, existiendo sólo en una minoría una enfermedad sistémica asociable. Su etiología es desconocida, pero se asume multifactorial, describiéndose factores predisponentes como el trauma, ansiedad o estrés⁵, alteraciones hormonales relacionadas con el ciclo menstrual⁶ y alimentos (chocolate, café, maní, cereales, almendras, queso, tomates y aquellos que contienen gluten). El tabaco ha sido descrito como un factor protector⁷⁻⁹.

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

Diagnóstico diferencial

Existe una serie de enfermedades o medicamentos que pueden producir úlceras orales y que pueden simular una EAR. Generalmente, estas causas se presentan en la EAR que se inicia en la adultez¹⁰:

1. **Medicamentos:** Nicorandil (bloqueador de canales de potasio), alendronato¹¹, y antiinflamatorios no esteroideos¹². Generalmente, existe relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de las lesiones.
2. **Alteraciones de la inmunidad:** linfopenias con recuentos de CD4 < 100 células por mililitro¹³ en pacientes VIH positivos¹⁴ o con otras inmunodeficiencias¹⁵, síndromes mielodisplásicos¹⁶, neutropenias benignas¹⁷ y otras neutropenias cíclicas¹⁸.
3. **Deficiencias vitamínicas:** las deficiencias de vitaminas B1, B2, B6 o B12, ácido fólico o hierro se han encontrado en 18 a 28% de los casos de EAR comparado con un 8% en población sana¹⁹. A pesar de ello, ni el tratamiento con hierro o con vitaminas aumentan la probabilidad de curación^{20,21}.

4. **Enfermedades gastrointestinales:** la enfermedad Celíaca se observa hasta en un 4% de los pacientes cuya presentación inicial es la EAR, y en estos pacientes las lesiones bucales remiten en forma completa bajo un régimen libre de gluten²²⁻²⁴. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden ocasionalmente acompañarse de EAR u otras úlceras orales²⁵.
5. **Síndrome de Behçet:** se manifiesta por EAR clásica, además de otras manifestaciones presentes en ojos, articulaciones, sistema neurológico y piel²⁶.
6. **Fiebre periódica, síndrome faringitis y adenitis (síndrome PFAPA)**^{27,28}: entidad caracterizada por episodios periódicos de fiebre elevada de duración entre 3 a 6 días y recurrencia cada 3 a 8 semanas, acompañada por estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervicales. Entre estos episodios los pacientes permanecen asintomáticos.
7. **Síndrome de Sweet:** o dermatosis febril aguda neutrofilica; se manifiesta por fiebre, leucocitosis neutrofilica, placas o nódulos eritematosos y, frecuentemente EAR clásica^{29,30}.

8. **Infecciones virales:** gingivostomatitis herpética aguda (Virus Herpes simple), Herpes labial recurrente (Virus Herpes simple), Herpangina (Virus Coxsackie A y B, Echovirus) y Enfermedad Pie - mano - boca (V. Coxsackie A-16) pueden causar lesiones bucales extensas, confundibles con EAR³¹.



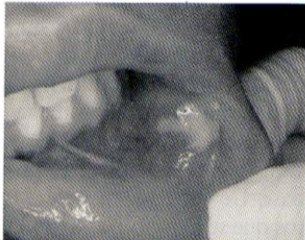
CLÍNICA

Puede existir un pródromo de dolor localizado, quemante de 24 a 48 hrs³² de evolución, luego de lo cual aparece una lesión en mucosa bucal, solevantada, redonda u ovalada, con un centro necrótico cubierto por una pseudomembrana amarilla bien delimitada y halo eritematoso. En general, estos episodios comienzan durante la infancia, y disminuyen en frecuencia e intensidad con los años. Su aparición después de los 30 años, podría sugerir la asociación con las patologías ya enumeradas.

En la literatura se clasifican según su forma de presentación (Tabla 1)³³:

1. **Afta Menor (75 a 85%).** Úlceras pequeñas, de 8 a 10 mm, dolorosas;

Tabla 1. Características clínicas de los distintos subtipos de EAR

	Afta Menor	Afta Mayor	Úlcera Herpetiforme
Tamaño (mm)	5 - 10	> 10	< 5
Duración (días)	10 - 14	> 14	10 - 14
Ulceración	No	Sí	No
Frecuencia (%)	75 - 85	10 - 15	5 - 10
Apariencia			

afectan la mucosa no queratinizada de la cavidad oral (labios, mucosa bucal, piso de la boca y la superficie ventral y lateral de la lengua), y remiten espontáneamente a los 10 a 14 días sin dejar cicatriz³⁴.

2. **Afta Mayor (10 a 15%).** Úlceras de más de 1 cm de diámetro, profundas, con bordes irregulares, muy dolorosas, y que afectan la mucosa sobre las glándulas salivales menores, en labios, paladar blando y faringe. Suelen aparecer después de la pubertad, tener un intenso pródromo (fiebre, disfagia y malestar) que puede estar presente en los primeros días de la enfermedad. A diferencia de las aftas menores, suelen persistir por semanas o meses, dejando secuelas cicatrizales.
3. **Úlceras herpetiformes (5 a 10%).** Úlceras múltiples (5 a 100) de 1 a 3 mm de diámetro, bien delimitadas, dolorosas, que afectan cualquier zona de la mucosa. Tienden a coalescer, formando grandes úlceras, que tardan en sanar 10 a 14 días. Generalmente, este subtipo se presenta con mayor frecuencia en mujeres y a edades tardías.

La mayoría de los pacientes tiene sólo un tipo de úlceras, y algunos tienen recurrencias sólo 2 a 4 veces al año. Toda úlcera que persista más de 3 semanas, dolorosa o no, requiere de un mayor estudio para descartar causas secundarias como cáncer, infecciones y vasculitis³².

DIAGNÓSTICO

Es básicamente clínico, siendo tres los pilares en los que descansa:

1. Historia de úlceras orales recurrentes desde la juventud (aunque algunas se inician en la adultez).
2. Úlceras ovoideas o redondas múltiples al examen físico.
3. Exclusión de otras enfermedades

según criterio clínico, sobre todo en aquellos casos atípicos, donde se justificaría un estudio básico: hemograma-VHS, niveles de vitamina B12, y anticuerpos antiendomiso³⁵.

4. De presentar síntomas muy molestos y no encontrar etiología se deberá derivar al dermatólogo a fin de realizar una biopsia para excluir diagnósticos como pénfigo, penfigoide, carcinoma y enfermedad de Behçet³⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento está orientado principalmente al alivio sintomático, seleccionándose según la magnitud del dolor, la frecuencia de las ulceraciones, y el subtipo clínico de EAR. La evidencia en torno a los tratamientos es controversial, y en los ensayos más exitosos el principal resultado beneficioso es la reducción del período de estado y el incremento del período de remisión.

Es un tratamiento escalonado, lo que coincide con la sintomatología y severidad de los síntomas, según la forma de presentación clínica de la EAR (menor, mayor o herpetiforme).

Los pacientes con ulceraciones más intensas y profundas, deben ser informados de que podrían necesitar variados ensayos terapéuticos antes de encontrar uno que funcione para su caso en particular, y que los tratamientos no son completamente efectivos, pudiendo sólo reducir el dolor, el número de aftas o la frecuencia de su aparición.

I. Medidas Generales

- Evitar traumas mecánicos (cepillo de dientes, pan tostado) y químicos (condimentos, jugos de frutas ácidos o bebidas carbonatadas)³⁷ de la mucosa oral.
- Mejorar dieta en caso de déficit de vitaminas.

- Evitar el estrés.
- Sustitución de nicotina. La terapia de reemplazo nicotínico podría ayudar a aquellos pacientes que han suspendido el tabaco, puesto se ha descrito que éste aumenta la queratinización de la mucosa oral³⁸; en 1992, un estudio en pacientes no fumadores, quienes recibieron 2 mg diarios de nicotina (Nicorette chewing tablets) por un mes, demostró evitar su aparición durante la terapia³⁹. Y recientemente se describió en ex fumadores, con sustitución nicotínica una prevalencia de EAR de un 11%, *versus* un 24% en los que no recibieron terapia de reemplazo⁴⁰.

II. Tratamientos locales

Estudios clínicos randomizados apoyan el uso de algunas terapias tópicas para reducir el dolor e incrementar la velocidad de curación. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos el tamaño muestral es pequeño, son parcialmente ciegos, y los beneficios son sólo modestos.

1. Anestésicos y analgésicos locales

- Soluciones o gel de lidocaína al 2 %, 4 veces al día por 2 semanas hasta que sane la lesión⁴¹. Son de acción rápida y alivian el dolor.
- En los niños menores de seis años se recomienda el uso de anestésicos locales en gel para aliviar el dolor, a fin de restablecer una adecuada alimentación.

2. Protectores de mucosa

- Carboximetilcelulosa (Novafix® extra fuerte).
- Pasta de carboximetilcelulosa. (Orabase, no registrada en Chile).
- Crema de Aloe vera.

3. **Corticoides tópicos:** ensayos clínicos randomizados han demostrado que reducen el número de días con úlceras (< 6 días) en comparación con placebo,

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

y podrían disminuir el dolor y hasta aliviarlo completamente sin causar efectos adversos locales ni sistémicos. No se encontró diferencias en la incidencia de nuevas úlceras⁴². Los corticoides deben administrarse con precaución en niños pequeños.

- Triamcinolona⁴³ al 1% en orabase: (aprobada por la FDA) debe aplicarse sobre las lesiones 3 veces al día después de las comidas desde el inicio del brote hasta el final. En lesiones múltiples se puede indicar triamcinolona al 1% en solución acuosa (Nasacort[®]), para realizar enjuagues 3 veces al día durante dos minutos.
- Beclometasona spray (Beconase[®] Acuoso Spray Nasal): la aplicación de 4 veces al día por 4 a 8 semanas ha demostrado reducción de la duración de las úlceras⁴⁴.
- Otros compuestos usados con hidrocortisona en crema (Fucidin-H[®] Crema) y betametasona crema⁴⁵.

4. Colutorios Antisépticos:

- Gluconato de Chlorhexidina (Perioxidin[®] Colutorio): dentro de los tratamientos disponibles, la clorhexidina ha demostrado reducir la cantidad y el dolor de las ulceraciones, no así la aparición de nuevas úlceras. Se indican enjuagues bucales 3 veces al día por 6 semanas; aumentan el período libre de úlceras (22,9 días *vs* 17,5 días en placebo)⁴⁶.
- Triclosan (Gigilacer Colutorio[®]): enjuagues bucales 2 veces al día por 6 semanas, también aumentaría el número de días libres de aftas⁵.
- Enjuagues bucales con Doxiciclina: 100 mg, disuelta en 10 ml de agua, 4 veces al día, podría ser beneficioso. Presenta efectos adversos como decoloración dental en niños o candidiasis oral⁴⁷.

5. Otros tratamientos descritos, con pobre evidencia, y de difícil acceso para nuestro pacientes son la laserterapia⁴⁸ y la ozonoterapia.

III. Tratamientos sistémicos por vía oral

Se recomienda de preferencia en aftas mayores y herpetiformes. A excepción del uso de antiinflamatorios (esteroidales y no esteroidales), los tratamientos sistémicos son de resorte del especialista (dermatólogo u otorrinolaringólogo). Se ha descrito en la literatura el uso de prednisona en dosis de 1 mg/kg por 5 días^{49,50} asociada a corticoides intralesionales⁵¹, colchicina⁵², inmunomoduladores (Talidomida⁵³, Levamisol⁵⁴, Inmunoférón). La selección de uno u otro tipo de medicamento generalmente se basa en la frecuencia y severidad de la enfermedad.

En la literatura, no se describe con detalle el uso de AINEs, pero al usarse principalmente para analgesia, deben indicarse aquellos con mayor poder analgésico que antiinflamatorio, por 5 a 7 días. En los casos en que no se puedan indicar AINEs, el paracetamol a dosis de hasta 1 gr cada 6 horas puede aliviar o disminuir las molestias⁵⁵.

Y de no encontrarse causalidad de los brotes de EAR, se ha descrito el uso de ansiolíticos y antidepresivos, a fin de combatir las causas psico-ambientales.

DISCUSIÓN

La EAR es una enfermedad de etiología desconocida, para la cual sólo se dispone de tratamiento sintomático. No existe una prueba de laboratorio que precise el diagnóstico, por lo que éste se sustenta sólo en la clínica.

Existen numerosos factores que pueden ser precipitantes. Es importante educar al paciente acerca de la naturaleza benigna de la enfermedad, destacando que no se trata de una enfermedad transmisible y que tampoco corresponde a una infección por virus herpes simplex. El carácter inflamatorio de la

enfermedad hace que responda bastante bien al uso de antiinflamatorios tópicos y sistémicos, particularmente los corticoides de uso tópico. La clave está en una intervención precoz.

REFERENCIAS

- 1.- MILLER M F, SHIP I I. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43 (4): 532-7.
- 2.- PORTER S R, SCULLY C, PEDERSEN A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.
- 3.- RIVERA-HIDALGO F, SHULMAN J D, BEACH M M. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis* 2004; 10: 335-45.
- 4.- SHOHAT-ZABARSKI R, KALDERON S, KLEIN T, WEINBERGER A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 455-8.
- 5.- MCCARTAN B E, LAMEY P J, WALLACE A M. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 357-9.
- 6.- MCCARTAN B E, SULLIVAN A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-8.
- 7.- TUZUN B, WOLF R, TUZUN Y, SERDAROGLU S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-60.
- 8.- BITTOUN R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991; 154: 471-2.
- 9.- GRADY D, ERNSTER V L, STILLMAN L, GREENSPAN J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 463-5.
- 10.- CRISPIAN SCULLY, et al. The diagnosis and management of recurrent

- aphthous stomatitis. A consensus approach. *JADA*, Vol. 134, February 2003.
- 11.- GONZÁLEZ-MOLES M A, BAGAN-SEBASTIÁN J V. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-8.
 - 12.- BOULINGUEZ S, CORNEE-LEPLAT I, BOUYSSOU-GAUTHIER M L, BEDANE C, BONNETBLANC J M. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127 (2): 155-8.
 - 13.- MUZYKA B C, GLICK M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77 (2): 116-20.
 - 14.- MACPHAIL L A, GREENSPAN D, FEIGAL D W, LENNETTE E T, GREENSPAN J S. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-83.
 - 15.- PORTER S R, SCULLY C. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med* 1993; 22 (4): 157-8.
 - 16.- FLINT S R, SUGERMAN P, SCULLY C, SMITH J G, SMITH M A. The myelodysplastic syndromes: case report and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 579-83
 - 17.- VANDERHOOF J A, RICH K C, STIEHM E R, AMENT M E. Esophageal ulcers in immunodeficiency with elevated levels of IgM and neutropenia. *Am J Dis Child* 1977; 131: 551-2.
 - 18.- WRIGHT D G, DALE D C, FAUCI A S, WOLFF S M. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60 (1): 1-13.
 - 19.- WRAY D, FERGUSON M M, MASON D K, HUTCHEON R I, LEE F D. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid and iron. *Br Med J* 1975; 2: 490-3.
 - 20.- NOLAN A, MCINTOSH W B, ALLAM B F, LAMEY P J. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 389-91.
 - 21.- HAISRAELI-SHALISH M, LIVNEH A, KATZ J, DOOLMAN R, SELA B A. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.
 - 22.- FERGUSON M M, WRAY D, CARMICHAEL H A, et al. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21: 223-6.
 - 23.- WRAY D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 737-40.
 - 24.- HUNTER I P, FERGUSON M M, SCULLY C, GALLOWAY A R, MAIN A N, RUSSELL R I. Effect of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 595-8.
 - 25.- VELOSO F T, CARVALHO J, MARGO F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23 (1): 29-34.
 - 26.- SCHWARTZ T, LANGEVITZ P, ZEMER D, GAZIT E, PRAS M, LIVNEN A. Behcet's disease in familial mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
 - 27.- MARSHALL G S, EDWARDS K M, BUTLER J, LAWTON A R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110 (1): 43-6.
 - 28.- CASTRO H M, ARREDONDO A M P, TALESNIK G. Síndrome de fiebre periódica, faringitis, aftas y adenitis cervical. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74 (3): 294-8.
 - 29.- NOTANI K, KOBAYASHI S, KONDOH K, SHINDOH M, FERGUSON M M, FUKUDA H. A case of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) with palatal ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 477-9.
 - 30.- PAYDAS S, SAHIN B, ZORLUDEMIR S. Sweet's syndrome accompanying leukemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000; 24 (1): 83-6.
 - 31.- ESPARZA GÓMEZ G*. Management of Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2003; 8: 383.
 - 32.- ESPARZA GÓMEZ G*. Tratamiento de las aftas. [Management of Recurrent aphthous stomatitis]. *Med Oral* 2003; 8: 383.
 - 33.- FIELD E A, BROOKES V, TYLDESLEY W R. Recurrent aphthous ulceration in children- a review. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2: 1-10.
 - 34.- ILIA VOLKOV, MD INNA RUDOY, MD UNES ABU-RABIA, MD TAWFEK MASALHA, MD RAFI K MASALHA, MD. Case Report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. *Can Fam Physician* 2005; 51: 844-5.
 - 35.- BRETT J Earl. eMedicine - Aphthous Ulcers. <http://www.emedicine.com/ped/topic2672.htm>
 - 36.- PÉREZ BORREGO A. Estomatitis Aftosa Recurrente. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2003; 2 (6). Artículo 3.
 - 37.- GRADY D, ERNSTER V L, STILLMAN L, GREENSPAN J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74 (4): 463-5.
 - 38.- BITTOUN R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991; 154: 471-2.
 - 39.- MARAKOLU K, SEZER R E, TOKER H C, MARAKOLU I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Investig* 2007; 11 (2): 149-53.
 - 40.- CRISPIAN SCULLY MD, PhD, MDS. Aphthous Ulceration, *N Engl J Med* 2006; 355: 165-72.
 - 41.- PORTER S, CRISPIAN SCULLY CBE. Aphthous ulcers (recurrent), What are the effects of treatments for recurrent aphthous ulcers? *Clin Evid* 2006; 15: 1-2.
 - 42.- CRISPIAN SCULLY MD, PhD, MDS. Aphthous Ulceration. *N Engl J Med*

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

- 2006; 355: 165-72.
- 43.- BRETT J. Ear. Medicine - Aphthous Ulcers. <http://www.emedicine.com/ped/topic2672.htm>
- 44.- FEMIANO F, GOMBOS F, SCULLY C. Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol* 2003; 42 (5): 394-7.
- 45.- PORTER S, CRISPIAN SCULLY CBE. Aphthous ulcers (recurrent), What are the effects of treatments for recurrent aphthous ulcers? *Clin Evid* 2006; 15: 1-2.
- 46.- CRISPIAN SCULLY MD, PhD, MDS. Aphthous Ulceration. *N Engl J Med* 2006; 355: 165-72.
- 47.- BORNSTEIN M M, SUTER V G, STAUFFER E, BUSER D [The CO2 laser in stomatology. Part 2] *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2003; 113 (7): 766-85.
- 48.- ESPARZA GÓMEZ G*. Tratamiento de las aftas. [Management of Recurrent aphthous stomatitis]. *Med Oral* 2003; 8: 383.
- 49.- PACHO SAAVEDRA J A, PIÑOL JIMENEZ F N. Estomatitis aftosa recurrente: Actualización. *Rev Cubana Estomatol* 2005; 42 (1): 0-0. ISSN 0034-7507.
- 50.- CRISPIAN SCULLY, et al. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. A consensus approach. *JADA* 2003; 134.
- 51.- FONTES V, MACHET L, HUTTENBERGER B, LORETTE G, VAILLANT L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases] *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (12): 1365-9.
- 52.- SHETTY K. Thalidomide for recurrent aphthous ulcerations. *HIV Clin* 2003; 15 (3): 1, 4-6.
- 53.- SUN A, CHIA J S, CHANG Y F, CHIANG C P. Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2003; 32 (4): 206-14.
- 54.- MCBRIDE D RM.D. Management of Aphthous Ulcers. *Am Fam Physician* 2000; 62: 149-54, 160.