

666

Duplicado. -

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
CATEDRA DE PATOLOGIA Y DIAGNOSTICO ORAL

**EFFECTIVIDAD DE LA BETAMETAZONA AL 0,1%
EN PLASTIBASE® COMO TRATAMIENTO PARA LAS
ULCERAS RECURRENTE ORALES MENORES**

Alumnos:

Luis De Bernardi Muñoz.
Christian Kaplán Delmar.
Rodrigo Hidrobo Ortiz.

Profesor Guía:

Dr. Patricio Brown Díaz.

Trabajo de Investigación
Requisito para optar al Título de
Cirujano-Dentista.

Valparaíso - Chile
1994

*A nuestros padres, por otorgarnos las
herramientas para llegar a
esta etapa.*

Agradecemos la gentileza de MENTADENT C,
que financió la realización de este Seminario de
Tesis.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro más profundo agradecimiento a todos quienes hicieron posible la realización de este trabajo de investigación en especial a las siguientes personas e instituciones:

Al doctor señor Patricio Brown Díaz, por brindarnos la oportunidad de trabajar bajo su guía posibilitando y cautelando la óptima realización de este Seminario de Tesis.

Al doctor señor Máximo Hernández R., por su valiosa y desinteresada cooperación.

Al Teniente Coronel señor Rigoberto Mejías Salas, por su importante aporte en la presentación de este trabajo.

A la Imprenta de Carabineros de Chile, por la excelencia de sus prestaciones y laboriosidad de su personal.

Al señor Pietro Cárcamo Salfate, por la excelente fotocomposición y edición de esta investigación.

A la señora Clara Díaz C., por su valiosísimo análisis estadístico.

A todos los familiares y amigos que posibilitaron la ejecución de este trabajo de investigación.

Indice

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	2
Etiología	2
Patogenia	4
Diagnóstico Diferencial	8
Lesiones ulcerativas	8
Lesiones vesículo-ulcerativas	19
Misceláneos	21
Tratamiento	24
Terapias locales	25
Terapias sistémicas	29
Misceláneos	31
Terapia corticoesteroidal	33
OBJETIVOS	38
MATERIALES Y METODOS	39
RESULTADOS	40
DISCUSIONES	43
CONCLUSIONES	45
RESUMEN	46
ANEXOS	47
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUCCION

Las Ulceras Recurrentes Orales (URO), constituyen la enfermedad más frecuente que afecta a la mucosa bucal. Estudios al respecto han reportado una alta prevalencia, llegando a citar porcentajes que fluctúan entre un 20 y un 66 % de la población afectada alguna vez por este tipo de lesión (Scully y Porter, 1978; Hunter, Addy, 1987). Las URO, corresponden a una lesión de tipo ulcerativa, dolorosas, recurrentes, que se presentan en forma única o múltiple, preferentemente en la mucosa oral no queratinizada.

Respecto de la etiología de las URO, es mucho lo que se ha investigado y escrito. Sin embargo, la etiología aun no está claramente definida en términos absolutos, encontrándose explicada por una serie de teorías. Existen las teorías etiológicas bacteriana, viral e inmunológica, siendo esta última la más aceptada tanto por evidencia experimental como por su respuesta al tratamiento.

Si bien es importante conocer los factores etiológicos, no es de menor consideración el conocer y valorar los factores precipitantes y desencadenantes.

Es mucho lo que se puede comentar respecto de la etiología, la cual sigue siendo desconocida. El problema es que la práctica clínica, continúa sin una clara línea de tratamiento, lo que para el paciente se torna frustrante porque según la severidad disminuye considerablemente su calidad de vida, con bajos rendimiento laboral, perturbación en la relación de parejas y en los casos más graves, deshidratación y desnutrición, ya que, los operadores ante la poca claridad etiológica de las vías terapéuticas, aplican diferentes y generalmente inefectivas formas de tratamiento.

En esta investigación se pretende determinar la eficacia de la Betametasona al 0,1% en Plastibase® aplicada en forma tópica, debido a que esta vía de administración, carece de efectos secundarios a diferencia de la aplicación de corticoides en forma sistémica.

M A R C O T E O R I C O

ETIOLOGIA

Las Ulceras Recurrentes Orales (URO) en su variedad menor, son las lesiones más frecuentes de la mucosa oral (Esguep y Scherer 1993). Se caracterizan por el desarrollo de ulceraciones dolorosas que recurren en forma única o múltiple, cuya localización más frecuente es la mucosa oral no queratinizada.

La investigación estomatológica no ha dado aún una respuesta satisfactoria de la etiología y patogenia de las URO. Entre las diversas hipótesis propuestas, han destacado la bacteriana, viral e inmunológica, siendo esta última la más aceptada en la actualidad por su evidencia experimental como por respuesta al tratamiento, sin embargo hasta el día de hoy las hipótesis bacteriana y viral siguen estudiándose. (Esguep y col., 1993).

En 1966 Graykowsky, Stanley y Barile aislaron *Estreptococo Sanguis 2A* (estreptococo forma L) de URO típicas. Donatsky y Debelsteen, en 1974, encontraron que en el suero de pacientes que sufrían de estas lesiones habían anticuerpos contra este tipo de estreptococo, a diferencia del grupo control. También se ha postulado que estos estreptococos se comportarían como antígeno cruzado con las células epiteliales orales, con lo que el organismo formaría anticuerpos contra sus propias células (Esguep y Quinteros, 1992). Sin embargo, hoy en día la hipótesis bacteriana es la menos aceptada; no así la hipótesis viral. Aunque muchos autores han dicho que no hay participación viral, se ha logrado aislar adenovirus de lesiones aftosas típicas (Selly y col., 1973), también se detectó RNA similar al del virus del herpes simplex tipo I en pacientes con síndrome de Behcet y aftas recurrentes (Steven y col., 1992), incluso investigaciones recientes consideran al virus del herpes simplex tipo I, como posible responsable de la estomatitis herpetiforme y síndrome de Behcet (Hook y col., 1978), no así, de URO menores. El virus produciría estas lesiones a través de una infección lenta provocando daño celular, especialmente en el síndrome de Behcet, o, a través de la incorporación de fracciones moleculares del virus a las células del organismo las que actuarían como antígeno, generando un estado autoinmune con la aparición de lesiones aftosas (Sáez 1988). Así resulta que hasta hoy no existe un consenso en relación a la etiología de URO, no obstante, como veremos, parece consolidarse una explicación basada en desórdenes autoinmunitarios.

Independientemente de los factores etiopatogénicos existen factores predisponentes y desencadenantes de URO.

1) Factores predisponentes:

- a) Trastornos gastrointestinales como la enfermedad celiaca, colon irritable, esteatorrea idiopática (Antoon y Miller, 1980; Graykowsky y Hooks, 1978).
- b) Alteraciones endocrinas que aumentarían susceptibilidad a las URO y que ha sido reportada en el período pre-menstrual y post-menopausia. Las URO remiten durante el embarazo (Cohen, 1978).
- c) Alteraciones hematológicas; se han descrito deficiencias de vitamina B-12, ácido fólico y fierro asociados a lesiones aftosas. (Wray y col., 1978).
- d) Antecedentes alérgicos, predisposición a desórdenes inmunitarios (Spouge, 1978).
- e) Herencia, sería poligénico y heredado de madre a hijo (Miller y col., 1977).

2) Factores desencadenantes:

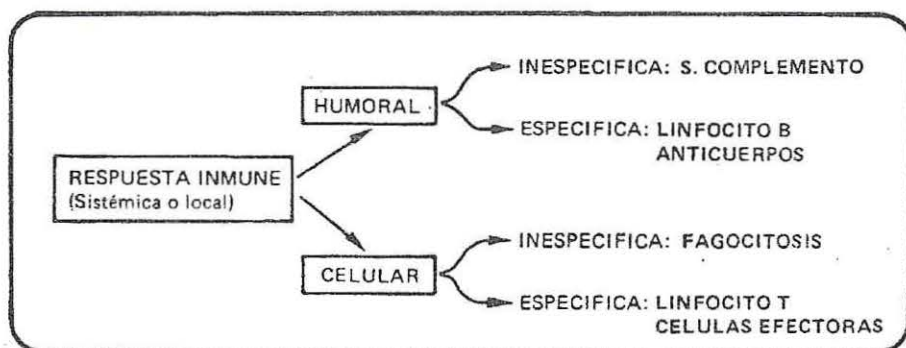
- a) Trauma, como el cepillado dental, automordidas y en especial la inyección de anestesia dental.
- b) Alimentación, que irritaría directa o indirectamente la mucosa oral; por alergia a ciertos alimentos (Antoon y Miller, 1980).
- c) Stress, es el factor más frecuente asociado a URO, incluso algunos pacientes que bruxan presentan estas lesiones, así, en pacientes que sufren de espasmos musculares maseterinos y/o pterigoídeos que por lo general son por causa psicósomática, se podría encontrar en algunos casos lesiones ulcerativas típicas como las URO (Esguep y Quinteros, 1984).

PATOGENIA (hipótesis inmunológica)

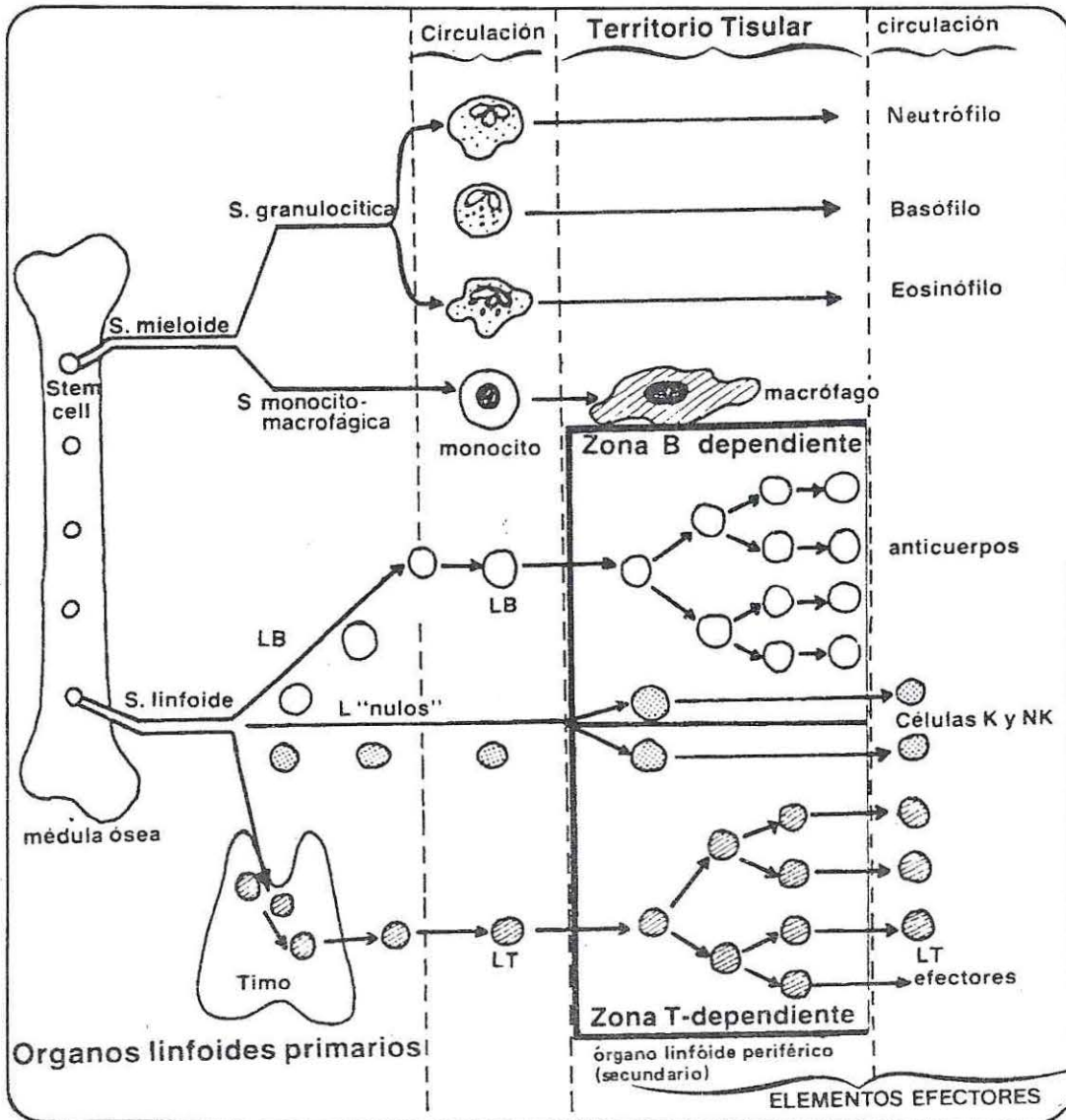
La inmunidad se ha definido como el conjunto de mecanismos humorales y celulares específicos, destinados a la defensa del organismo de la agresión antigénica. Para cumplir la función defensiva y mantener la constancia del medio interno los organismos superiores disponen de un complejo sistema: el sistema inmune. Por su rol biológico, fundamental para la supervivencia y perpetuación de las especies, así como por sus múltiples y complejas interacciones, el sistema inmune se considera, junto con los sistemas endocrino y nervioso, responsable de la homeostasis del organismo. Sin embargo como todo sistema en algunas ocasiones puede alterarse y causar procesos patológicos. Extrapolando éstos desórdenes encontramos que las URO tienen muchos puntos coincidentes a los desórdenes inmunitarios, avalados por la experiencia clínica y de laboratorio (Esguep y Quinteros, 1992).

Nuestro sistema inmune se compone de órganos centrales: Médula ósea y Timo; y secundarios o periféricos: ganglios linfáticos, GALT (Tejido linfoide asociado a intestino) y BALT (Tejido linfoide asociado a bronquio). Todas las células de este sistema se originan en la médula ósea y vía sanguínea se ubican en los órganos periféricos.

Dentro de los elementos celulares se encuentran los linfocitos T,B,K y NK, los macrófagos, PMNn, células de Langerhans, mastocitos, etc.; que cumplen variadas funciones, y son la base de la respuesta inmune. Esta respuesta puede ser humoral o celular y ambas pueden ser específicas o inespecíficas, donde participan células inmunes, el complemento, interleuquinas, linfoquinas e inmunoglobulinas. Muy importante en el sistema inmune es el sistema HLA sistema genético de reconocimiento de lo propio. Las URO, serían consecuencia de una alteración en este sistema inmune (cuadros 1 y 2).



CUADRO N° 1: Esquema de la respuesta inmune.



CUADRO Nº 2: Esquema del sistema inmune.

Si bien es cierto, los mecanismos que justifican la aparición de URO pueden pasar a través de reacciones de hipersensibilidad, especialmente por ciclos de desequilibrio en la relación de linfocitos T inductores o colaboradores y de linfocitos T citotóxicos o supresores (LTCD4 y LTCD8); Estos desbalances son inespecíficos y comunes a diferentes procesos de pérdida de tejido como la Psoriasis, el Penfigoide, etc., solamente gatillados bajo ciertas condiciones generales que posibilitan este desequilibrio celular.

Es una interrogante determinar cuáles son, en qué proporción y de dónde provienen las deficiencias que poseen los individuos que sufren de URO en relación a aquellos que aparentemente bajo iguales condiciones no las sufren. La interacción entre la especificidad genética (HLA) y la especificidad de nuestra respuesta psicosomática, más ciertos elementos que pueden o no estar presentes en un momento determinado como: anemias ferropriva, estados sinderopénicos, traumas locales, dieta cálida, etc., constituirían la clave para explicar el desarrollo de URO.

Hoy en día existe un acuerdo generalizado entre los investigadores en el sentido que la patogénesis de las URO es a través de un desequilibrio local entre factores enzimáticos y endocrinos con factores psicosomáticos y hematológicos que se expresan en cambios en la proporción de LTCD4 y LTCD8 (Esguep y col, 1993; Sun y col., 1993).

Hay estudios que indican que los linfocitos de pacientes con URO son citotóxicos contra células epiteliales. Investigadores sugieren la existencia de antígenos que gatillarían cambios en las poblaciones locales de linfocitos, dando como resultado una reacción autoinmune contra el epitelio bucal (Stevens y col., 1992).

Histopatológicamente la célula que inicia este tipo de lesión es el linfocito. Lo primero que se detecta es una migración de linfocitos al sitio «blanco» a través de los vasos de la lámina propia, en la forma de una agregación subepitelial inicial y, subsecuentemente una activa migración intraepitelial, a este nivel los linfocitos ejercen una acción citotóxica epitelial local. Pero el linfocito, no es el único, también participa el neutrófilo, a través de la liberación de radicales libres de oxígeno, tóxicos a las células. Por su parte el linfocito libera citoquinas (factores de crecimiento para células efectoras relevantes) como: la interleuquina-1 que activa a los linfocitos NK para que lisen células del epitelio oral y estimula la producción de prostaglandinas, la linfo toxina, que va a activar a los PMNn los que liberarán lisosomas que causan inflamación local y destrucción de colágeno, la interleuquina-4 que estimula al mastocito a producir histamina con lo que aumenta la inflamación y la destrucción del colágeno de

la mucosa oral , la interleuquina-2 que estimula a los linfocitos B a producir autoanticuerpos que fijan el complemento con lo que se producirá la lisis del epitelio oral produciendo así las URO (Esguep y Quinteros, 1992).

En resumen la etiopatogenia de las URO aún es motivo de mucha investigación, la mayor parte de ella apunta a una hipótesis de desórdenes autoinmunológicos en la génesis de las úlceras recurrentes orales menores.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS ULCERAS RECURRENTES ORALES (URO)

Dentro de los aspectos más importantes en el examen clínico, se encuentra el diagnóstico diferencial, que nos permitirá la diferenciación de enfermedades con características clínicas similares a las URO, pero -en muchos casos- de etiología totalmente diferente. Esto es vital en el pronóstico y tratamiento de cada lesión.

Para efectos de sistematizar el estudio del diagnóstico diferencial de las URO dividiremos las lesiones ulcerativas en primarias, las que aparecen como tales sin estados clínicos previos diferentes, y en lesiones vesículo-ulcerativas o lesiones ulcerativas secundarias, cuyo aspecto clínico inicial es de vesícula o bula que posteriormente se ulcera.

I. Dentro de las lesiones exclusivamente ulcerativas encontramos:

- a) **URO Menores:** (Aftas menores, Aftas recurrentes menores, úlceras de Mikulicz, Aftas de Mikulicz, úlcera Gangrenosa).

Estado patológico caracterizado por lesiones ulcerativas de la mucosa oral con un diámetro de 2 a 10 mm, presentándose una o formando grupos de 3 a 5 úlceras (Esguep, 1992), no obstante hemos observado ataques de más de 20 URO menores (no herpetiformes). Se manifiestan con intervalos de tiempo variable, presentando una sintomatología dolorosa urente que no va acorde con el pequeño tamaño de la lesión, por lo que incluso puede interferir con la normal alimentación y fonación. Su período de evolución es de aproximadamente 10 a 14 días, son superficiales y desaparecen sin dejar cicatriz (Esguep, 1992). Están cubiertas por una membrana blanco-amarillenta y rodeada por un halo eritematoso. Aparecen habitualmente en zonas de la mucosa no queratinizada (raramente se observan en el paladar duro y encía adherida), lo que las diferencia de otras lesiones similares, Ej.: estomatitis herpética recurrente. La forma de las úlceras depende de su ubicación. Aquéllas de la mucosa labial o de la mucosa de la cara interna de la mejilla son de forma redondeada u ovalada, mientras las que se ubican en el fondo del vestíbulo o en el piso de la boca suelen ser lineales o marcadamente alargadas.

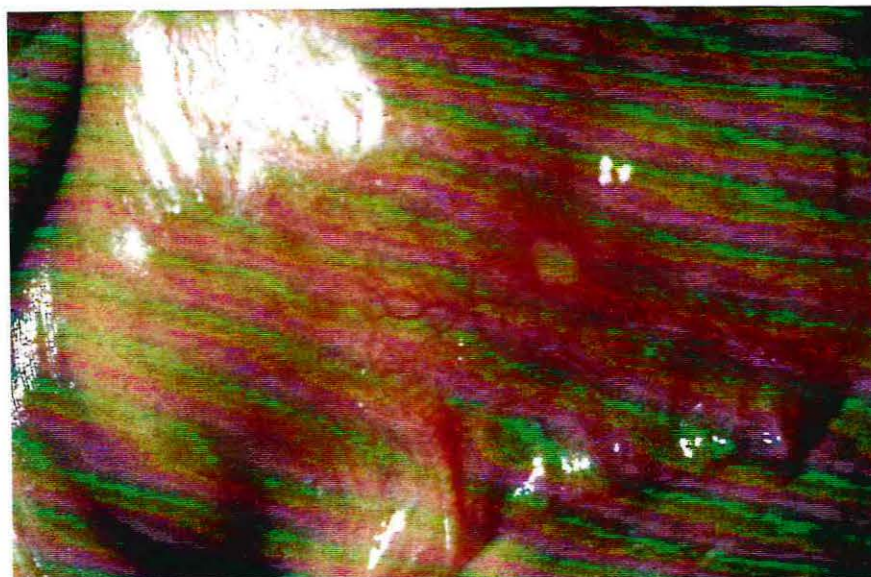
Afecta más a mujeres que a hombres en una relación de 1,5:1 y principalmente aparecen entre la segunda y cuarta década (Pindborg, 1987).

Se estima que entre el 20 y 50% de la población general padece de la enfermedad o por lo menos la ha padecido una vez en la vida, manifestándose ésta por primera vez en la cavidad bucal entre los 10 y 30 años de edad en más del 50% de los pacientes que la sufren (Pindborg, 1987); sin embargo, pueden empezar antes o después de estas edades. Se ha visto que la mayor incidencia en ambos sexo se encuentra en la segunda década (Esguep, 1992).

Dentro de su evolución se distinguen cuatro etapas:

- 1) Etapa prodrómica (Sensación urente en la zona alrededor de 24 horas antes de la aparición).
- 2) Etapa pre-ulcerativa (Mácula eritematosa que lentamente se va ulcerando).
- 3) Etapa Ulcerativa
- 4) Etapa Resolutiva. (Dura más o menos tres días).

Cabe señalar que los episodios de URO pueden variar de una persona a otra de 1 ó 2 ataques al año hasta 1, 2 o más ataques al mes, contando cada ataque de 1 ó múltiples úlceras.



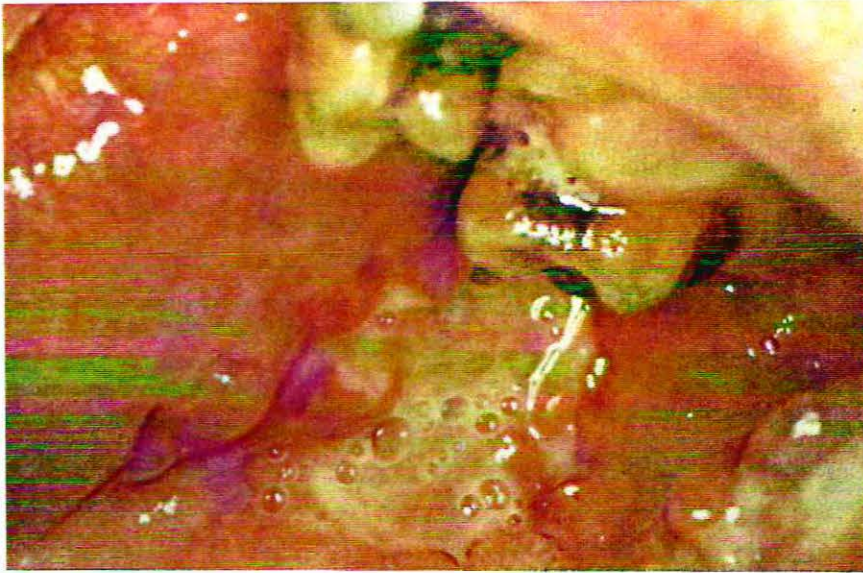
Úlcera recurrente oral menor en vestibulo anterior superior



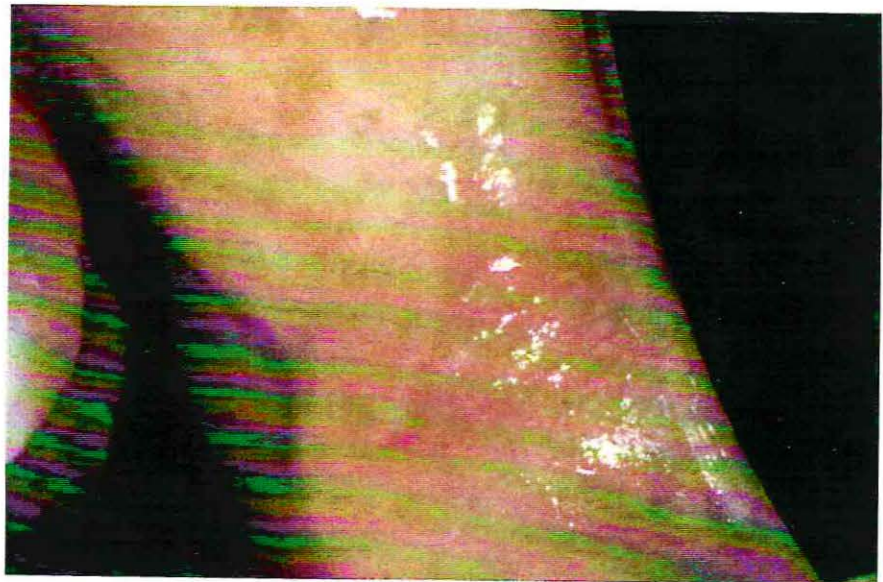
Úlcera recurrente oral menor en la punta de la lengua.

- b) **URO Mayores:** (Úlceras Recurrentes mayores, Aftas Mayores, Periadenitis Mucosa Necrótica Recidivante o Recurrente, Enfermedad de Sutton, úlceras cicatriciales (Esguep, 1992), Aftas cicatrizantes de Mikulicz (Shafer y Levy, 1986), Lesiones úlcero-necróticas cíclicas (Pindborg, 1987)).

Enfermedad caracterizada por la presencia de grandes úlceras dolorosas en la mucosa bucal, generalmente en un número de 1 a 10 (Pindborg, 1987), localizadas en labios, carrillos, lengua, paladar blando y fauces. Son lesiones úlcero-necróticas cíclicas, pudiendo persistir de 20 a 60 días y alcanzar hasta 3 cm. de diámetro (Esguep, 1992). Se diferencian en aspecto de las URO. menores pues desarrollan -en su inicio- un nódulo que sollevanta e indura la mucosa, que luego se ulcera en forma más profunda y de mayor tamaño que las URO menores y repara dejando generalmente una cicatriz a veces retráctil y en algunos casos perforaciones del paladar blando. Además, estas lesiones persisten durante más de 6 semanas y no es raro que las úlceras recurran en forma de ondas en un largo período de manera que la mucosa bucal llega a mostrar una gran cantidad de cicatrices (Shafer y Levy, 1986). Se pueden encontrar asociadas a lesiones similares en vagina, pene, recto, laringe, asociadas con artritis reumatoídea o conjuntivitis.



Úlcera recurrente oral mayor.



Cicatriz de Úlcera Recurrente Oral mayor

- c) **Estomatitis Ulcerosa Recurrente Herpetiforme:** (Aftas múltiples intraorales, úlceras herpetiformes recurrentes).

Descritas por primera vez por Cook en 1960 (Shafer y Levy, 1986), este estado se caracteriza por crecimiento de múltiples úlceras pequeñas, inflamada, de 1 a 2 mm. de diámetro, de carácter cíclico, en un número que fluctúa entre 15 y 100 por ataque (Esguep, 1992), afectando las áreas no

queratinizadas de la mucosa oral, excepto la cara dorsal de la lengua, a veces asociadas a 1 ó 2 ulceraciones mayores. Las lesiones van aumentando de tamaño gradualmente, para finalmente confluir. Duran generalmente 10 a 15 días (Esguep, 1992). La evolución de la lesión fue descrita por Brook y Sharp (Shafer y Levy, 1986) de la siguiente manera: 1) Se pueden encontrar numerosas lesiones en cualquier sitio de la superficie intrabucal; 2) las lesiones empiezan como pequeñas erosiones del tamaño de una cabeza de alfiler que se agrandan y confluyen; 3) las lesiones presentan sintomatología dolorosa no acorde a su tamaño; 4) las lesiones están presentes casi continuamente desde 1 a 3 años, con remisiones relativamente cortas. Se diferencian de las lesiones herpéticas pues raramente presentan una fase vesicular (Pindborg, 1987), los frotis citológicos no revelan la presencia de células gigantes epiteliales multinucleares características de lesiones herpéticas, microscópicamente las lesiones son casi idénticas a aquéllas de la URO y las prueba serológicas y de inmunofluorescencia son negativas para los anticuerpos del virus del herpes así como para el epitelio bucal. Además no presentan sintomatología general, como fiebre, adenopatía regional o generalizada, etc.

Comienzan a aparecer a los 10 años de edad, con la máxima incidencia entre los 28 y 29 años de edad, y en el 75% de los casos afecta a las mujeres (Esguep, 1992).

d) URO asociada al Síndrome de Behcet.

Esta entidad descrita por Behcet en 1937 reúne una triada clásica de lesiones que son patognomónicas: úlceras orales mayores y/o menores, con leve predominio de las mayores, úlceras genitales (cutánea y/o mucosas) y compromiso ocular (conjuntivitis, uveítis). Se han descrito otros signos como vasculitis, sinovitis, lesiones gastrointestinales, manifestaciones cutáneas y meningoencefalitis.

Clasificación de Lehner para S. de Behcet:

- d1) Mucocutáneas. Lesiones orales y genitales (mucosa con o sin lesiones cutáneas).
- d2) Artrítico. Lesiones orales, genitales, cutáneas y artritis.

d3) Neuro-Ocular. Lesiones orales, genitales, cutáneas y síntomas neurológicos (afectan principalmente al Sistema Nervioso Central. Se parecen los síntomas a aquéllos de la esclerosis múltiple).

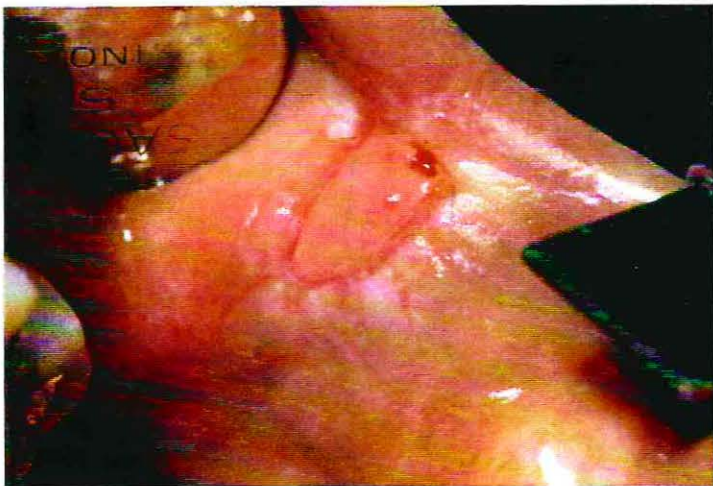
Un paciente enfermo varios años con la forma mucocutánea puede desarrollar síntomas oculares y neurológicos.

tratamiento pag 13.

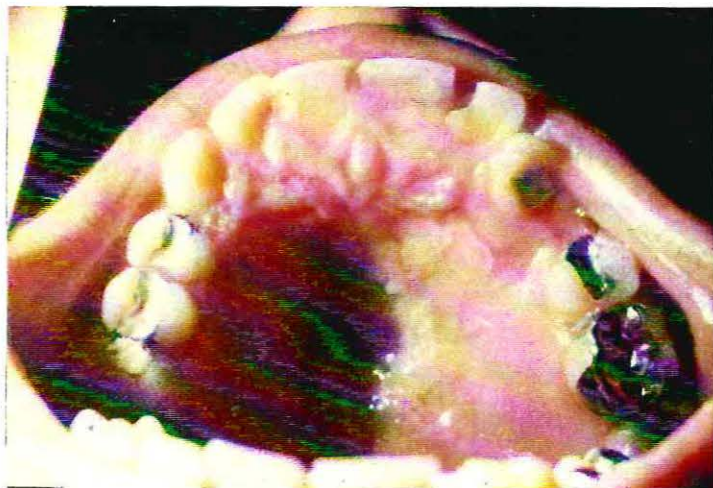
e) **Úlcera traumática.**

Presenta aspecto clínico similar al de URO, pero con un factor etiológico claramente identificable, por ejemplo, provocadas al succionar el pezón (aftas de Bednar), enfermedades propias de las mucosas, por un cepillado traumático o por alimentos duros, mordedura, trauma protésico o químico. Además, no presentan un carácter cíclico.

tratamiento = 2



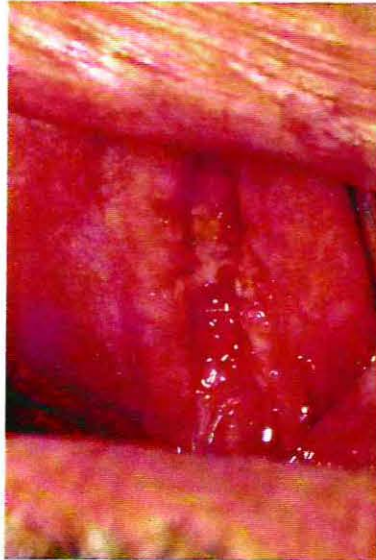
Úlcera traumática de tipo físico en zona retrocomisural.



Úlcera traumática de tipo químico por quemadura con paramonoclorofenol ubicada en paladar.

f) **Úlcera tuberculosa (TBC-TBC atípica).**

La afección tuberculosa de la mucosa bucal es rara. Su frecuencia varía según la literatura entre 0,05 y el 1,4% (Pindborg, 1987). Es muy excepcional la manifestación bucal de una TBC primaria (Pindborg, 1987). En el caso de observar una úlcera tuberculosa bucal, ésta suele ser secundaria a TBC. pulmonar muy avanzada, siendo por lo general una úlcera crónica aislada. La localización más frecuente de una ulceración tuberculosa es el dorso de la lengua, seguido de los labios, la región amigdalina y el velo del paladar. Las características de la lesión son tener un perfil irregular y bordes excavados, cubierto por una capa fibrinosa amarillo-grisácea. En la unión mucocutánea a la úlcera se caracteriza por ser superficial y presentar una base granulomatosa. El dolor es variable.



Tuberculosis oral secundaria

g) **Úlcera Sifilítica.**

g1) Úlcera por sífilis primaria: Se desarrolla después de 3 semanas de producida la primoinfección en el sitio de la inoculación. Aunque el 95% (Shafer y Levy, 1986) de estos chancros presentan en los genitales, se pueden presentar en otras áreas como la boca, producto del contacto bucogenital de una persona sana con una infectada. Las lesiones se presentan en labios, paladar, encía y amígdalas o en el

sitio de una extracción reciente. La lesión se presenta como en nódulo ulcerado, elevado, de fondo sucio, con induración local y produce linfadenitis regional. En este caso, los ganglios comprometidos son ganglios cervicales; en el caso de un chancro genital se ven comprometidos los ganglios inguinales. La lesión está cubierta por una membrana blanca grisácea, la cual es dolorosa por una infección secundaria.

- g2) Ulceras por sífilis secundarias o placas mucosas: Aparecen alrededor de las 6 semanas o más, después de la lesión primaria, acompañadas de lesiones cutáneas.

La placas mucosas son generalmente múltiples, no dolorosas, de color blanco grisáceo, con una superficie ulcerada. Se presentan con más frecuencia en lengua, encía o mucosa bucal. Tienen forma irregular u ovoide presentan un halo eritematoso y son altamente infecciosas.



*Sífilis secundaria,
placa mucosa
vestíbulo
anteroinferior*

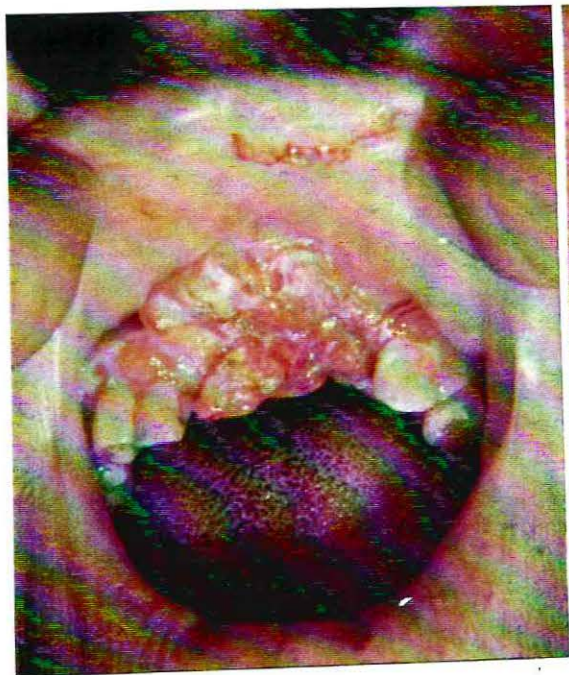
h) Úlcera por mononucleosis.

Esta enfermedad producida por el virus Epstein-Barr, produce una úlcera en la cavidad oral como primera manifestación, además de gingivostomatitis y múltiples petequias puntiformes a nivel de la unión del paladar duro con el blando (41% de los enfermos (Pindborg, 1987)). Esta enfermedad infecciosa aguda es totalmente benigna.

Se caracteriza por fiebre, amigdalitis, linfadenopatías retroauriculares, cervicales axilares e inguinales, presencia de linfocitos atípicos y aparición de anticuerpos heterofilos en la sangre. El diagnóstico se realiza mediante la prueba de Paul-Brunell, que consiste en la contabilización de las aglutininas y hemolisinas en la sangre humana contra los glóbulos rojos de oveja (Título normal 1:8; en Mononucleosis infecciosa 1:4096 (Shafer y Levy, 1986).

i) Úlcera cancerosa.

Se pueden presentar en cualquiera zona de la mucosa oral, siendo el sitio de elección la lengua en sus dos tercios posteriores, piso de la boca y raramente en la cara interna de la mejilla. Son úlceras únicas, solevantadas, de fondo sucio, de bordes indurados que perduran largo tiempo y son generalmente indoloras, estando fijas a los planos subyacentes. No son cíclicas y se deben diferenciar particularmente de las U.R.O. mayores. Un minucioso examen ganglionar es de rigor.



Carcinoma espino-celular.



*Carcinoma espino-celular
en borde posterior de lengua.*

j) Úlceras por discrasias sanguíneas.

Las úlceras están presentes en todas las formas severas de discrasias sanguíneas. Son evidentes las alteraciones en los tejidos blandos de la boca, consistiendo generalmente en aumento de volumen gingival, ulceraciones y hemorragia en el caso las leucemias y palidez de mucosas, depapilación lingual y glosodinia en las anemias.

- j1) Leucemia. La leucemia es una enfermedad que se caracteriza por la sobreproducción progresiva de los glóbulos blancos que por lo regular aparecen en la sangre en forma inmadura. Esta proliferación de leucocitos o de sus precursores se presenta en una forma tan incoordinada e independiente que en general la leucemia se considera una neoplasia maligna verdadera, particularmente debido a que la enfermedad con mucha frecuencia es fatal. Puede estar implicado en este trastorno cualquier leucocito de la sangre.

Las manifestaciones orales son más frecuentes en la Leucemia aguda (sobrevivencia menor a 6 meses) que en el tipo crónico (sobrevivencia de más de un año). Dentro de las manifestaciones que se observan están: palidez de las mucosas, prolongadas hemorragias post exodoncias y petequias mucosas (L. crónica), además de ulceraciones en la mucosa oral laxa y/o adherida. Por otra parte, en la leucemia aguda es posible observar hipertrofia gingival, ulceraciones más profundas, hemorragias gingivales espontáneas, petequias y equímosis en la mucosa.

Clásicamente se sostiene que las úlceras en la leucemia crónica son más superficiales y limitadas, en contraste con las úlceras amplias y profundas de la Leucemia aguda.

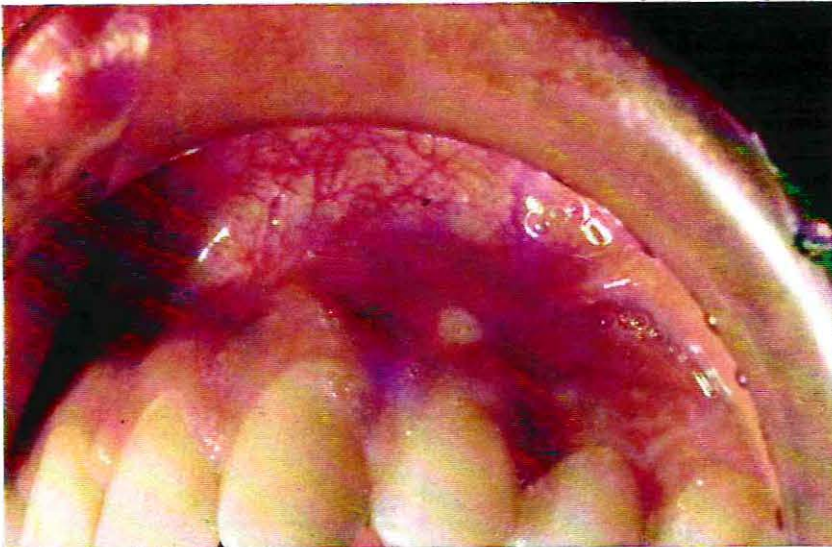
k) Úlcera por trastornos metabólicos (Diabetes).

Merece especial atención la Diabetes descompensada, la cual puede presentar ulceraciones en la mucosa bucal que persisten por largos períodos por un marcado retardo en la cicatrización, debido a la disminución de la resistencia tisular, mecanismos de defensa deficientes, y trombosis de pequeños vasos sanguíneos, con infarto vascular posterior.

1) Neutropenia cíclica.

Enfermedad caracterizada por una desaparición idiopática periódica de los neutrófilos circuntantes, disminuyendo considerablemente en la sangre circulante a intervalos de unas tres semanas. Después de un período de cinco días, el número de neutrófilos aumenta hasta la normalidad (Pindborg, 1987).

La fase neutropénica del ciclo se presenta generalmente asociada con manifestaciones clínicas de fiebre, malestar y ulceraciones bucales. Además, otras alteraciones orales que pueden presentarse son gingivitis subaguda, estomatitis, erupciones bucales recidivantes y/o infecciones orales. En la fase neutropénica se reactiva con frecuencia una gingivitis y a parecen otras lesiones a lo largo de la encía marginal. Otra manifestación gingival característica que aparece en los pacientes con neutropenia cíclica es una lesión localizada en sacabocados. El diagnóstico de neutropenia cíclica se basa en la disminución periódica del número de leucocitos determinado mediante hemogramas seriados. En algunos pacientes se hace el diagnóstico de neutropenia cíclica, basándose en la existencia de ulceraciones gingivales y de la mucosa oral laxa (Shafer y Levy, 1986). A veces las úlceras orales son la principal, sino la única manifestación de la enfermedad, por lo tanto el diagnóstico debe ser confirmado con hemogramas seriados. Es importante destacar que estas úlceras no siempre se acompañan de halo eritematoso.



Úlcera por neutropenia cíclica, ubicada en vestibulo superior

II.- Lesiones vesículo-ulcerativas.

a) Gingivostomatitis herpética primaria:

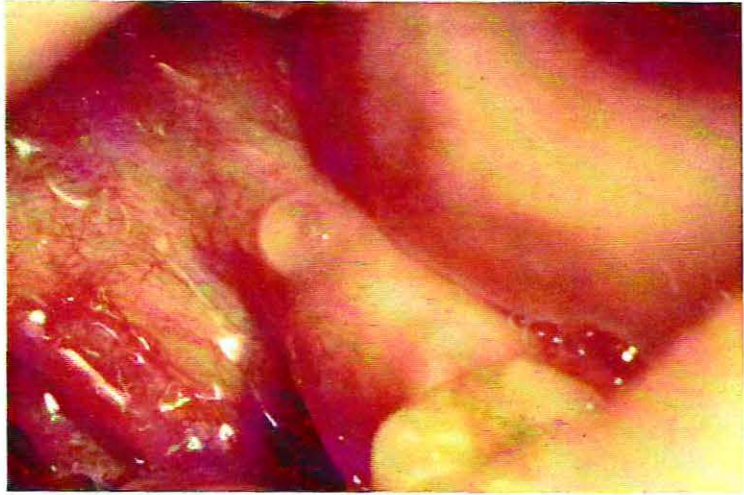
Debe diferenciarse de la URO herpetiforme. Esta se caracteriza por la aparición de múltiples y pequeñas vesículas intraepiteliales ubicadas en cualquier zona de la mucosa bucal, las cuales tienden a romperse y coalescer, formando úlceras irregulares. La enfermedad habitualmente afecta a niños de 3 a 8 años, aunque a veces afecta a adultos. Se presenta con marcado compromiso del estado general, ganglios inflamados especialmente cervicales, fiebre, anorexia, astenia, adinamia. La duración habitual de esta enfermedad oscila entre los 7 y 14 días. El diagnóstico definitivo se realiza en base al compromiso periodontal, compromiso del estado general, presencia de vesículas, frotis y cultivo viral.



*Gingivostomatitis Herpética
Primaria, vesículas en paladar*



*Gingivostomatitis Herpética Primaria,
úlceras en zonas retrocomisural.*



*Gingivostomatitis herpética
primaria, gran vesícula en zona
retromolar.*

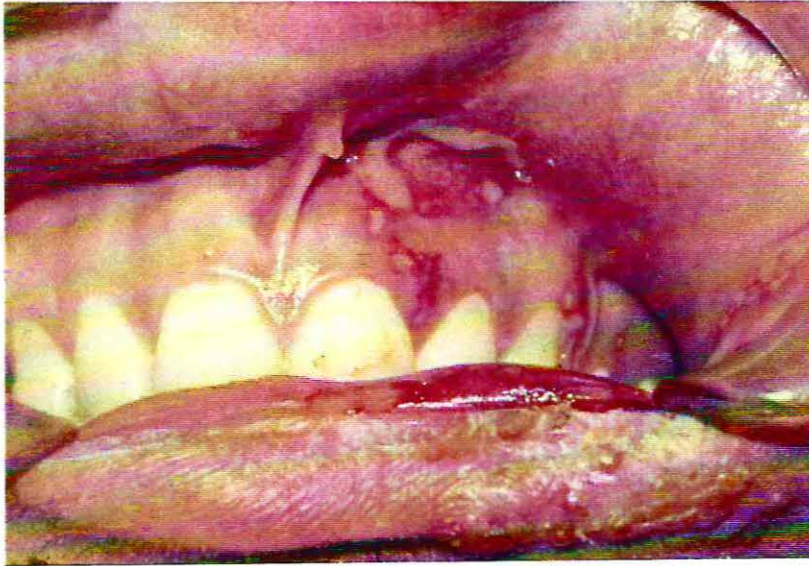
b) Estomatitis herpética recurrente intraoral.

Esta rara condición se caracteriza por la aparición de múltiples y pequeñas vesículas que permanecen pocas horas, y que luego se rompen y confluyen transformándose en úlceras extendidas que se localizan en cualquier zona de la mucosa oral, especialmente áreas queratinizadas. Si se pesquizan durante la etapa de vesícula, no existe mayor problema para realizar el diagnóstico, dado que la estomatitis herpetiforme no es precedida por vesículas. La recurrencia afecta generalmente el mismo lugar.

El diagnóstico diferencial se realiza mediante cultivo del virus, identificación citológica de los cuerpos de inclusión denominados “cuerpos de Lipschutz” y células multinucleadas, aunque el correcto manejo de la información clínica puede ser suficiente para realizarlo.

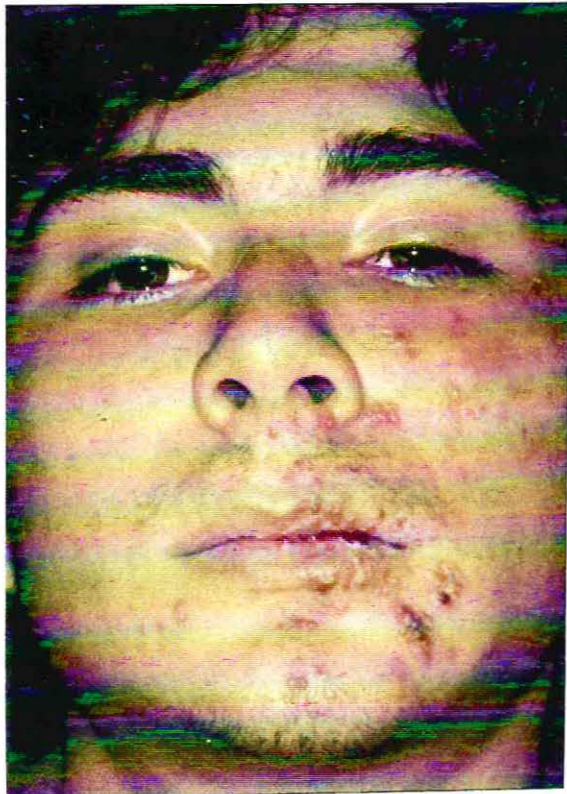
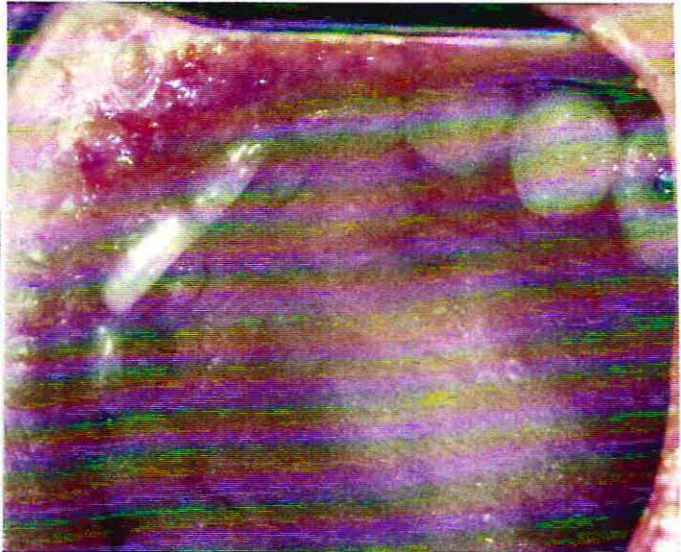
III.- Miscelaneos.

otra,



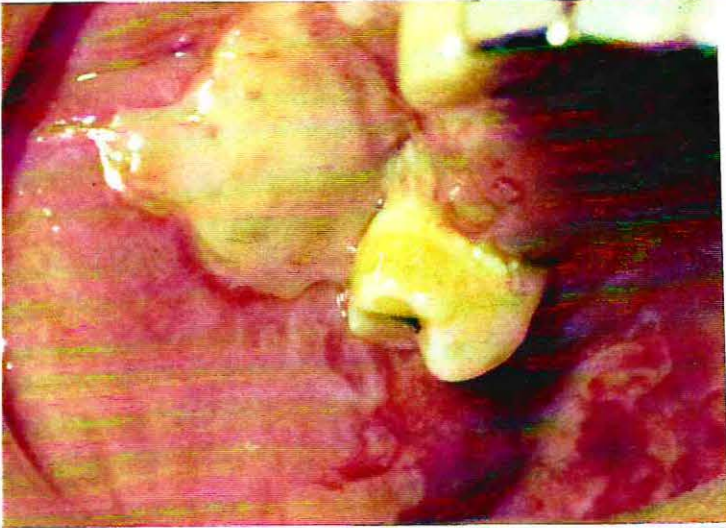
Herpes zoster, vista intraoral.

Herpes zoster, vista intraoral.



Herpes zoster, vista extraoral

*Penfigoide mucoso benigno,
úlceras y bula en paladar.*



Penfigoide mucoso benigno.

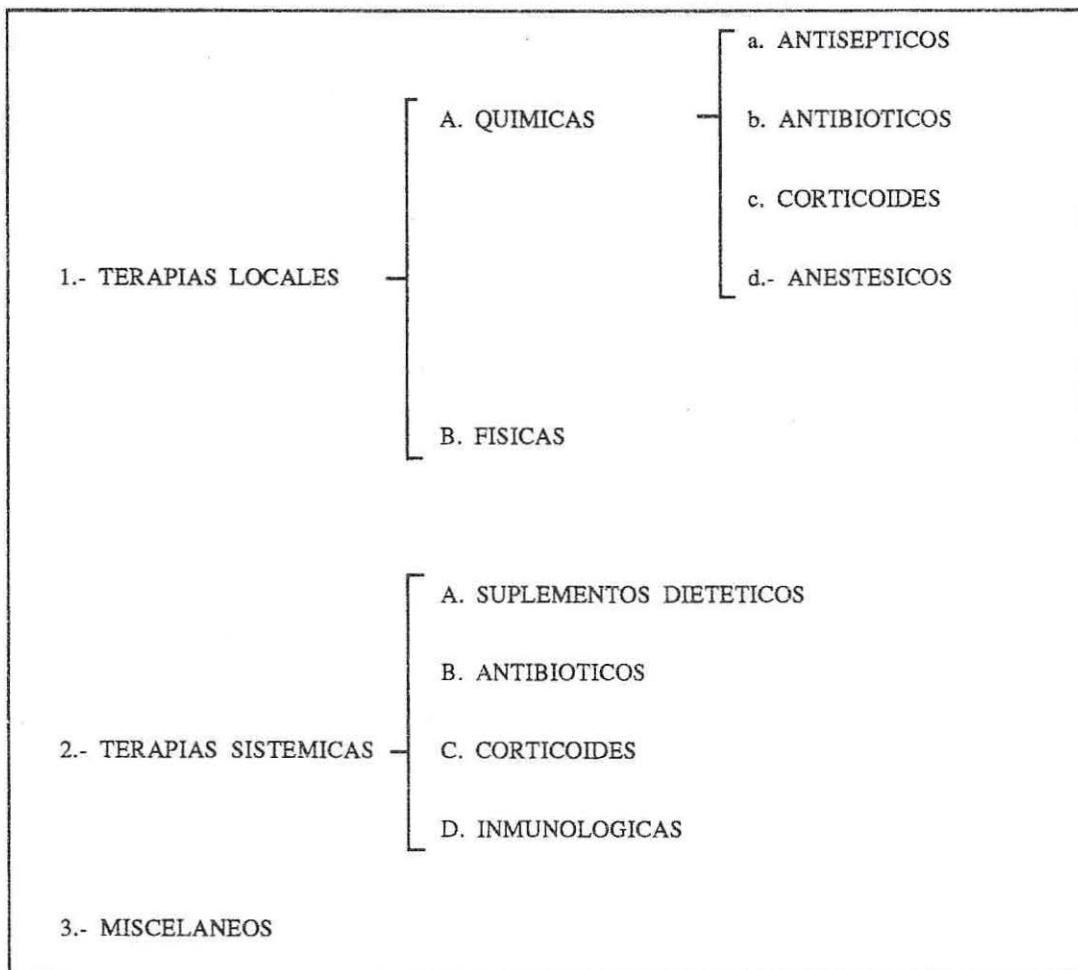
Gingivitis descamativa.



TRATAMIENTO

Variadas terapias se han utilizado para manejar las Ulceraciones Orales Recurrentes. Algunas con cierta base científica, otras en forma empírica. Todas han pretendido acortar la duración de las lesiones, abortarlas, como también eliminar o minimizar el manifiesto dolor que presentan.

Se han usado terapias en base a triamcinolona acetonida, clorhexidina gluconato, tetraciclinas tópicas, talidomida, fluocinomida, colchicina, levamisol, vitamino-terapias, PGE-2 tópica, recombinaciones humanas de interferón alfa-2a, talidomida, etc.. Todas con resultados discutibles pero ninguna con una real y efectiva aplicación en la clínica diaria. Como una manera de agrupar en forma ordenada la variada gama de terapias propuestas en el tratamiento de las URO, realizamos una clasificación de tratamientos que aparece a continuación.



Cuadro 3.- Esquema clasificación de terapias.

1.- TERAPIAS DE USO LOCAL:

Terápias basadas en el uso local del fármaco o medio de tratamiento, vale decir se trabaja sobre la lesión misma. De esta manera se distinguen dos grupos principales: químicos y físicos en los que destacan subgrupos. Las terapias químicas, presentan cuatro subgrupos: antisépticos, antibióticos, corticoides y anestésicos.

A.- Terapias Químicas:

- a.- **Antisépticos:** Dentro de este grupo es importante destacar dos sustancias principales, la clorhexidina y un compuesto fenólico disponible comercialmente como Listerine®.

Clorhexidina gluconato se ha utilizado fundamentalmente como enjuagatorios, lo que a juicio de diversos estudios (Hunter y Addy, 1987; Mathews y col, 1987) ha mostrado una variedad de opiniones encontradas, pero la mayoría apunta a que es un útil elemento terapéutico en el manejo de las URO. De esta forma se ha visto que la clorhexidina reduciría los días de ulceración, incrementa los días sin presencia de úlceras, es decir, prolonga los períodos entre ulceraciones, pero no previene las recurrencias. Las formas de uso de la clorhexidina son variadas, pudiendo utilizarse en enjuagatorios al 0,1%, 0,2% o bien en gel al 1% (Scully y Porter, 1989). De todas formas, estudios mostraron que al comparar terapias con clorhexidina con un grupo placebo, las diferencias de alivio en el manejo de URO fueron ligeramente favorables al uso de enjuagatorios con clorhexidina.

A este respecto citamos dos trabajos, uno acerca de enjuagatorios y otro referido al uso de gel. Un estudio sobre una muestra de 38 pacientes con los que se empleó un enjuagatorio al 0,2% de clorhexidina que con el uso de este se lograba una disminución en la duración de las úlceras como así también se vio una prolongación en el período entre recurrencias, esto acompañado de un importante elemento, la ausencia de efectos adversos (Hunter y Addy, 1987). Un estudio a cinco semanas sobre un grupo muestral de 20 pacientes a los que se les administró gluconato de clorhexidina gel al 1% en forma tópica, 3 veces al día después de las comidas, obtuvo como resultado, que el uso del gel reduce la duración y severidad de las úlceras, no teniendo mayores efectos adversos (Addy y col.).

Se evaluó la eficacia de un producto disponible comercialmente (Listerine. Warner-Lambert Co., Morris Plains, N.J.) comparándolo con un vehículo hidroalcohólico en tratamiento de pacientes con URO. En este estudio se demostró que con el uso de dos enjuagues diarios con Listerine se conseguía reducir en forma significativa la duración y severidad de las URO (Meiller y col., 1991).

- b.- **Antibióticos:** Dentro de este grupo está la utilización de tetraciclinas, cloranfenicol y penicilina (Shafer y Levy, 1986; Glass y col., 1986); pero no hay duda que de esta variedad de agentes los más utilizados han sido las tetraciclinas.

Tetraciclinas: Los enjuagatorios con tetraciclina y terapias son terapias que han mostrado acortamiento en el curso clínico de las URO en algunos pacientes (Colvard y Kuo, 1991). Por ejemplo se puede usar una suspensión de tetraciclina en base a la asociación de Benadryl® (clorhidrato de difenhidramina) y Kaopectate (caolín+pectina). Se prepara de esta forma 250 mg. de tetraciclina en 5 ml. de un material adherente a mucosa, se mantiene la suspensión en boca durante 2 minutos luego se traga, se repite esto 4 veces al día, luego de las comidas por un período de 3 días. De haber efectos indeseables como inflamación aguda de las mucosas debe suspenderse la utilización (Shafer y Levy, 1986).

Basándose en el hecho de que el uso de tetraciclina se fundamenta en que la forma L del estreptococo es el agente causal de las URO (para algunos), se menciona que este organismo es también sensible a cloranfenicol y penicilina (Shafer y Levy, 1986).

Graykowsky y col usan una suspensión de 250 mg de Acromicina® (clorhidrato de tetraciclina) en 5 ml. de agua, dejan en boca durante 2 minutos para luego escupir, se repite esto cuatro veces al día después de las comidas durante 5 a 7 días.

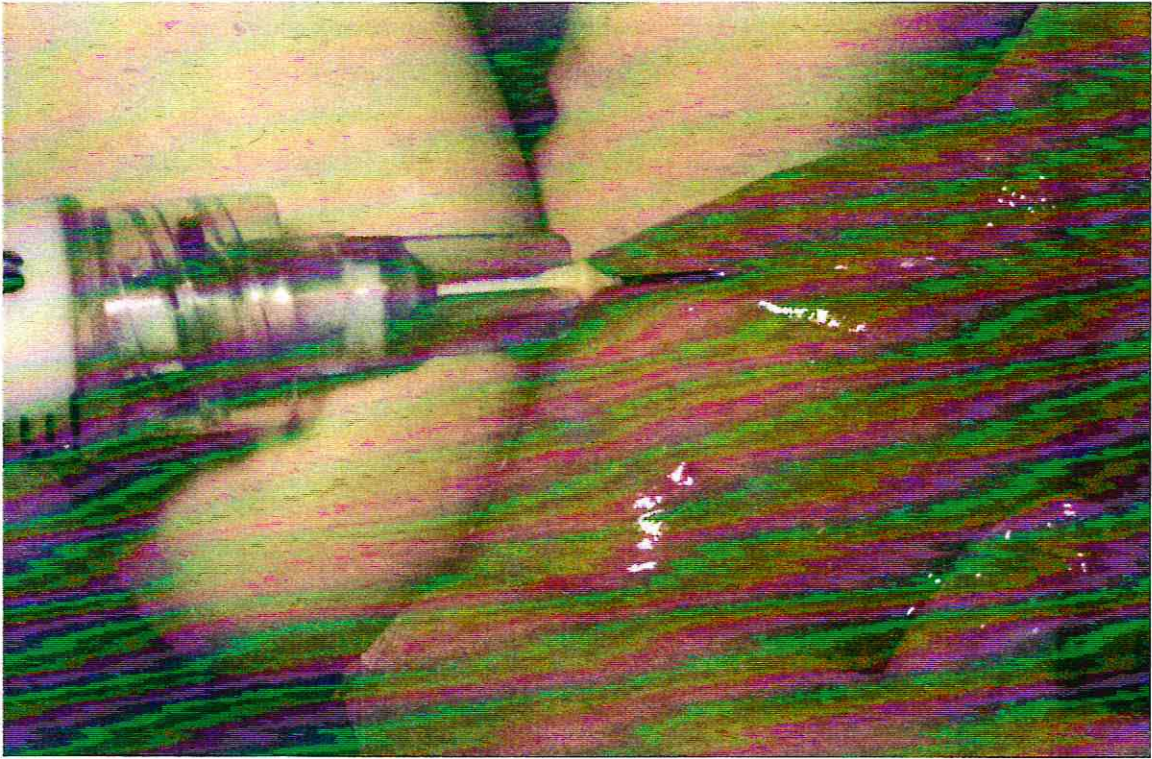
- c.- **Corticoides tópicos:** Los corticoides utilizados han sido muy variados, tanto en el tipo de corticoide como en la vía de aplicación, pasando así por el uso de hidrocortisona, triamcinolona, Betametasona, prednisona, etc.

Una investigación utilizó una combinación de un inmunosupresor y un esteroide tópico en el tratamiento de las URO mayores. Estos autores utilizaron una combinación de tabletas de azathioprine oral y enjuagatorio de dexametasona consiguiendo una resolución favorable de las lesiones sin efectos colaterales. Una vez más es apoyada la terapia en base a corticoides. Sin embargo es muy interesante reconocer igualmente que nuevamente se refuerza la teoría de una causa en la que está involucrado el Streptococo alfa-hemolítico en su variedad L el cual a través de sus encapsulación mucopolisacárida ocasiona una respuesta de los tejidos de tipo anticuerpo lo que produce una lesión de tipo autoinmune, es por esta última razón que se fundamenta la terapia corticoesteroidal y por lo primero se justifica el uso de enjuagatorios antisépticos (Brown y col., 1990; Shafer y Levy, 1986)

Se ha sugerido también aplicar un ungüento de 9 alfafluorhidrocortisona al 0,25% con una técnica especial hecha por los investigadores (Claus y col.)

También se menciona que dejando absorber una pastilla de triamcinolona (8 mg.) en boca, cuando se inicia un brote, éste parece abortar o acortar su evolución (Shafer y Levy, 1986).

También se ha reportado la aplicación peri y sub lesionales de corticoides de depósito en ulceraciones mayores. Esta técnica aunque se informa efectiva, además de ser traumática, suele complicarse con hematomas submucosos y con posible desarrollo de ulceraciones por trauma en los sitios de inyección.



Inyección sublesional de corticoide



Hematoma submucoso post inyección

d.- **Anestésicos:** Se utilizan para evitar la sintomatología dolorosa de la lesión, favoreciendo la alimentación.

B.- Terapias Físicas:

LASER: Se han propuesto y aplicado con relativo éxito terapias en base a LASER. De estas terapias se han intentado diversas variantes con resultados también variados. A este respecto se menciona LASER en base a Helio-Neón o LASER «suave», en cuyos estudios se menciona la reducción del dolor en algunos casos.

Se presentó una experiencia usando un LASER de CO2 tipo Pfizer de 10 watts, con el cual trataron úlceras linguales de faringe y mucosa bucal. Se abocaron a tratar pacientes que ya habían recurrido a terapias basadas en triamsinolonas, tetraciclinas o preparados de fluocinonida. Se entregó premedicación en base a ketoprofeno antes de la terapia LASER como una forma de aminorar la inflamación, luego se anestesia y se viste al paciente con ropa protectora adecuada, a continuación con el LASER se intenta remover tanto tejido necrótico como fuera posible, incluyendo el halo eritematoso. Luego se prescribe ketoprofeno cada 6 horas. De esta forma se vio que un 88,8% de los pacientes quedó libre de dolor, sanando la lesión y produciendo un mínimo edema (Colvard y Kuo, 1991).

2.- TERAPIAS SISTEMICAS.

La terapia sistémica es un importante elemento en el combate de las URO, ya que aplicada sola o combinada con terapias locales ha demostrado una excelente efectividad tanto en disminuir la recurrencia de las lesiones como en ayudar a disminuir el período de estado de las úlceras.

A.- Suplementos dietéticos:

Se realizaron estudios para confirmar que existía un factor precipitante, dado por la influencia de un grupo de vitaminas (B1, B2 y B6), al respecto Nolan y col. en 1991, vieron que al restituir los niveles de estas vitaminas en pacientes con URO, se minimizaba o evitaba la recurrencia de estas úlceras; dejando abierta una interesante posibilidad

respecto del tratamiento por esta vía, complementándose esto a una serie de estudios de índole similar, como por ejemplo los publicados por Endre en 1991, en los que se reconoce una relación entre URO y deficiencias de zinc junto a deficiencia de inmunidad celular. Este último autor presentó un estudio en pacientes a los que luego de 3 meses de terapia con zinc, consiguió eliminar la recurrencia por 1 año. Es de notar, que esto fue realizado en pacientes con deficiencia de zinc y deficiencia inmunocelular. Esto, en la práctica general avalaría el que al enfrentarse a pacientes con URO a repetición que no ceden a tratamientos convencionales bien efectuados, se deba reconocer y buscar algún tipo de alteración sistémica.

Pedersen y col. en 1990 reconocieron la incidencia de factores sistémicos y administraron a pacientes Longo Vital, un suplemento alimenticio en base a hierbas y enriquecido con vitaminas. Demostraron en su estudio que luego de 6 meses con ingesta diaria de tabletas de Longo Vital, se logró una significativa reducción de las recurrencias, incluso hasta 4 meses luego de las terapias, no teniendo, según los autores, ningún efecto adverso.

B.- Antibióticos:

Se propone el uso de tetraciclinas vía oral en dosis habituales. Colon aconseja el uso de una forma más activa como es la dimetilclorotetraciclina (Shafer y Levy, 1986).

C.- Corticoides sistémicos:

Se han comparado los efectos de corticoides y levamisol en el tratamiento de URO. De esto se desprendió que el tratamiento con corticoide sistémico (prednisona 20 mg. por día durante 6 días) era superior al tratamiento con levamisol. De igual manera se vio la significativa acción de Betametasona aplicada en forma tópica, aún cuando no hubo una casuística adecuada (Yeoman y col, 1978).

D.- Inmunológicas:

La terapia inmunológica más utilizada ha sido el Levamisol (Esguep, 1992). El uso del Levamisol se fundamenta en que es un agente que restaura la función de los linfocitos T supresores. Aún así su eficiencia

es incierta ya que si bien autores como Gier, o Kaplan entre otros han obtenido resultados positivos con el uso de Levamisol, para otros autores como Graykowski o Drinnan, los resultados pasan a ser negativos, tornándose así como tema central de discusión los efectos adversos del Levamisol (Olson, 1978).

Respecto de las vacunas y las gamaglobulinas (Esguep, 1993; Kaloyanidesw, 1971), en la literatura no se encontró información que arrojara resultados sólidos en apoyo a este tipo de terapias, dejando abierta la puerta a más investigación en este tema.

3.- MISCELANEOS:

Son de importancia puesto que se pueden constituir en puntos de partida a otras investigaciones o generar interesantes discusiones.

Un trabajo publicado por Grady y col, muestra el análisis de un factor que en forma habitual es considerado como un elemento desencadenante de las URO, como es el tabaco, y lo presenta en esta oportunidad como un factor protector frente a la producción de las úlceras recurrentes orales. Supone que esta protección es otorgada al consumir el tabaco de diversas formas, ya sea fumándolo, masticándolo o usándolo como rapé. Para fundamentar esto se basó en un estudio realizado en jugadores de Baseball, los cuales son consumidores habituales de este elemento en sus diversas formas. Además apoyaban su trabajo publicaciones anteriores donde ya se presentaba al cigarrillo como un factor protector frente a las lesiones de mucosa oral debido a que el fumar incrementa la queratinización de la mucosa oral. Grady entonces postula a la nicotina como un factor protector, lo que abre sin duda un interesante camino más que en el tratamiento de las lesiones en su prevención, por supuesto intentando buscar y probar las alternativas menos nocivas y con menos efectos colaterales.

Se menciona el uso de balsámicos, como la tintura de benjuí, en aplicaciones cada hora, constituyéndose en una medicación eficaz tanto antiinflamatoria como antiinfecciosa y analgésica.(Shafer y Levy, 1986).

Se habla de crioterapia como una forma de calmar el dolor. Para esto se usan aplicaciones suaves de nieve carbónica sobre la lesión.

Los cáusticos locales son de frecuente aplicación, usándose así topiaciones con ácido fénico, nitrato de plata, salicilato de soda al 20%, ácido tricloroacético al 20%,

soluciones alcohólicas al 40% de ácido dioximetildifenilmetano disulfónico polimerizado o bien combinaciones de ácido fénico, mentol y timol entre otras sustancias (Shafer y Levy, 1986).

Zegarelli y col. en 1963, no encontró resultados satisfactorios en el empleo de antihistamínicos sugerido por otros autores, pero en algunas ocasiones puede existir alguna mejoría.

La procaína endovenosa se sugirió ya que se observó que aplicada lentamente podía ocasionar involución del brote y desaparición del dolor.

En la literatura es posible encontrar una serie de intentos que más allá de lograr tratamiento de la lesión, han buscado el evitar las recidivas. De esta forma se sugiere el uso de vitaminoterapias, vacunas, uso de «*Lactobacillus acidophilus*», inmunosupresores, desensibilización específica, dietas y hormonas.

TERAPIA CORTICOESTEROIDAL

Basados en los aspectos etiológicos y patogénicos de las URO, se utilizó un glucocorticoide, que sin duda son los elementos terapéuticos que más se usan en la práctica debido a sus amplias propiedades.

* Generalidades:

Las glándulas suprarrenales, son glándulas endocrinas situadas por encima de los riñones que constan de dos sistemas productores de hormonas.

La corteza suprarrenal cumple la función de secretar diversos compuestos esteroidales al torrente sanguíneo, responsable de funciones esenciales para la vida. Estos compuestos esteroidales se clasifican en tres grupos:

- 1.- GLUCOCORTICOIDES.
- 2.- MINERALOCORTICOIDES.
- 3.- ANDROGENOS-ESTROGENOS.

1.- GLUCOCORTICOIDES:

Son esteroides de 21 carbonos y se designan también como 17-hidroxicorticoesteroides o simplemente corticoesteroides. La hormona principal de este grupo es la HIDROCORTISONA (llamada también CORTISOL o Compuesto F). La CORTISONA (compuesto E) también pertenece a este grupo.

El corticoesteroide que se usa en este Seminario de Tesis, la Betametasona, pertenece a este grupo.

Este grupo tiene funciones principalmente catabólicas. Y la mayoría de los glucocorticoides tienen propiedades mineralocorticoides y viceversa.

- EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

- a.- Aumentan el catabolismo proteico.

- b.- Aumentan la calcemia:
 - Estimula a los osteoclastos.
 - Disminuye la absorción de calcio a nivel intestinal al ejercer una acción antivitaminas D.
- c.- Aumentan la glicemia:
 - Incrementando la síntesis hepática de glucosa (gluconeogénesis).
- d.- Aumentan la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo en ayunas o durante la estimulación. Además produce redistribución de grasa.
- e.- Aumentan el líquido extracelular, retardando el ingreso de agua a la célula.
- f.- Aseguran la respuesta vasoconstrictora del músculo vascular liso frente a la acción de la noradrenalina.
- g.- Tienen un potente efecto anti-inflamatorio: ya que causa una lisis de los tejidos linfoides y una disminución de los eosinófilos circulantes. Además estabilizan la membrana lisosómica de tal manera que se impide la liberación enzimática lisosomal (hidrolasas ácidas, etc.).
- h.- Efecto anti-endotóxico: útiles en el shock séptico.
- i.- Dificultan la reacción antígeno-anticuerpo: útiles en el shock séptico.
- j.- Son anti-hemorrágicos per se: favorecen la agregación plaquetaria.
- k.- Disminuyen las defensas al disminuir los eosinófilos y los linfocitos circulantes (aumentando su destrucción en el bazo y disminuyendo su formación).
- l.- Retienen agua y sodio, causando depleción de potasio y cloro.
- m.- Favorecen la transformación rivaflonoide de la vitamina C.

n.- Inhibición de la fosfolipasa de la membrana celular, inhibiendo así la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, considerados como los principales mediadores de la inflamación.

ñ.- Efecto inmunosupresor, explicado por:

Bloqueo de la función leucocitaria, como consecuencia de la acción vasoconstrictora.

Inhibición de la liberación de Interleuquina-1 y del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) por los macrófagos.

Bloqueo en la liberación de Interleuquina-2 en las células T activadas, y en sus efectos sobre otras células T y también B.

Es importante destacar que de todos los efectos recién mencionados, no todos llegan a revestir relevancia en el proceso que constituye la acción de la Betametasona (en el caso de este seminario) frente al problema de la URO.

La posibilidad de efectos secundarios desprendidos de lo anterior, avala el porqué de la preferencia de uso local frente al uso sistémico, en el caso de este Seminario de Tesis.

2.- MINERALOCORTICOIDES:

Tienen su principal importancia en la regulación del equilibrio electrolítico y por ende en la regulación del sodio y del potasio.

Los mineralocorticoides tienen acción en los túbulos distales del nefrón donde aumentan la reabsorción de iones sodio del líquido tubular al plasma; los túbulos renales reabsorben normalmente casi todo el sodio filtrado en el glomérulo.

3.- ANDROGENOS-ESTROGENOS:

Estas hormonas están relacionadas, con las características sexuales primarias y secundarias del organismo.

CORTICOESTOROIDE	POTENCIA ANTI-INFLAMAT.	POTENCIA RETEN Na	T 1/2
CORTISOL	1	1	C
PREDNISONA	4	0.8	I
PREDNISOLONA	4	0.8	I
CORTISONA	0.8	0.8	C
TRIAMCINOLONA	5	0	I
BETAMETASONA	25	0	L
DEXAMETASONA	25	0	L
ALDOSTERONA	0.3	400	L

Cuadro Nº 4. Comparación de potencia antiinflamatoria, potencia de retención de sodio y T 1/2.

Respecto de T 1/2 en el cuadro:

C = vida media corta	—	8-12 hrs.
I = vida media intermedia	—	12-36 hrs.
L = vida media larga	—	36-72 hrs.

Estos datos están relacionados con la aplicación oral o intravenosa.

Respecto del uso de los corticoides, y al observar la variedad de acciones que poseen, es claro suponer el porqué de la importancia de esta línea de fármacos como agente terapéutico tanto en medicina como en odontología.

Efectos secundarios:

Los efectos tóxicos de la terapia corticoesteroidal se pueden clasificar en dos grupos:

- A.- Resultantes de la supresión.
- B.- Resultantes del uso continuo de grandes dosis.

A.- Cuando se realizan tratamientos prolongados se puede desencadenar una insuficiencia renal aguda, producto de la supresión abrupta. El síndrome característico que se produce por el retiro de la terapia, consiste en fiebre, mialgia, artralgia y malestar general. Esta sintomatología puede ser muy difícil de diferenciar de la reactivación de una artritis reumatoidea o fiebre reumática.

B.- El tratamiento prolongado con corticoesteroides provoca supresión de la función hipofisopararrenal con lento retorno a la normalidad, en algunos casos hasta 9 meses (Graber y col, 1965). Durante este período y de 1 a 2 años más el paciente puede necesitar protección en situaciones de stress, cirugías, atención odontológicas, infecciones severas, etc., lo que se realiza con la administración de corticoesteroides.

Además de la supresión hipofisopararrenal, las principales complicaciones de una terapia esteroidal prolongada son:

- * Trastorno del balance hídrico-electrolítico.
- * Hiperglicemia y glucosuria.
- * Mayor susceptibilidad a infecciones.
- * Úlcera péptica.
- * Osteoporosis.
- * Miopatía característica.
- * Disturbios conductuales.
- * Cataratas subcapsulares posteriores.
- * Detención del crecimiento.
- * Síndrome de Cushing.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la acción de la Betametasona 0,1% tópico en Plastibase® como tratamiento para las Úlceras Recurrentes Orales menores (URO menor).

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Comparar en el tiempo la evolución de las lesiones tratadas con Betametasona 0,1% en Plastibase® contra aquellas que recibieron placebo y determinar si existe diferencia clínica y estadística.
- Establecer, con base científica, un esquema de tratamiento adecuado para las diversas formas de manifestación de la enfermedad.
- Abrir una línea de investigación que defina un preparado tópico eficaz para el manejo de la más frecuente lesión de la mucosa oral, la URO menor.

MATERIALES Y METODO

Se trabajó sobre un total de 30 Ulceras Recurrentes Orales menores, encontradas en 24 pacientes de ambos sexos, con edades que fluctuaban entre 18 y 45 años sin antecedentes de enfermedades sistémicas. Las URO no tenían antecedentes de tratamiento en los últimos seis meses. Los grupos con tratamiento y control, fueron divididos al azar utilizando una técnica de doble ciego randomizada.

Mediante una receta magistral se mandó a elaborar una pomada tópica de «Betametasona 0.1% en Plastibase® c.s.p. 15 gr», preparado que constituye la combinación de un glucocorticoide potente de vida media larga con un vehículo semiadherente a mucosa oral. Esta pomada fue administrada al grupo de estudio, en tanto al grupo control se le administró solo Plastibase®. A cada paciente, previa instrucción verbal y por escrito (anexo nº 1), se le entregó una pomada la que fue aplicada directamente sobre la URO por el propio paciente después del cepillado dental (4 veces al día).

Se evaluaron los resultados terapéuticos según desaparición del dolor, de la lesión, del halo eritematoso y aparición de focos de reparación. Para esto se usó una ficha clínica diseñada especialmente para este estudio (anexo nº 2).

Los resultados obtenidos fueron analizados por medio de procedimientos estadísticos como las técnicas de Análisis Multivariado, que permite detectar diferencias entre tratamientos a través de las relaciones entre las variables, de esta forma se puede establecer cuál o cuáles tratamientos muestran diferencias en cada variable. Para ello es necesario comprobar que estas relaciones sean significativas, utilizando métodos indicados para esto, como lo es el Test de Fisher, en caso contrario, a cada variable se debe aplicar un Análisis Completo al Azar Univariado.(Anderson y Zelditch, 1968). No se utilizó el test de chi cuadrado ya que el grupo muestral era pequeño.

RESULTADOS

Los resultados se analizaron utilizando los test estadísticos llamados de Análisis Multivariado, el cual permite detectar diferencias entre tratamientos relacionando 2 o más variables, luego para comprobar que las relaciones fueran significativas se aplicó el test de Fisher, en caso contrario, a cada variable se le aplicó un Análisis Completo al Azar Univariado.

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE FACTORES ASOCIADOS A URO

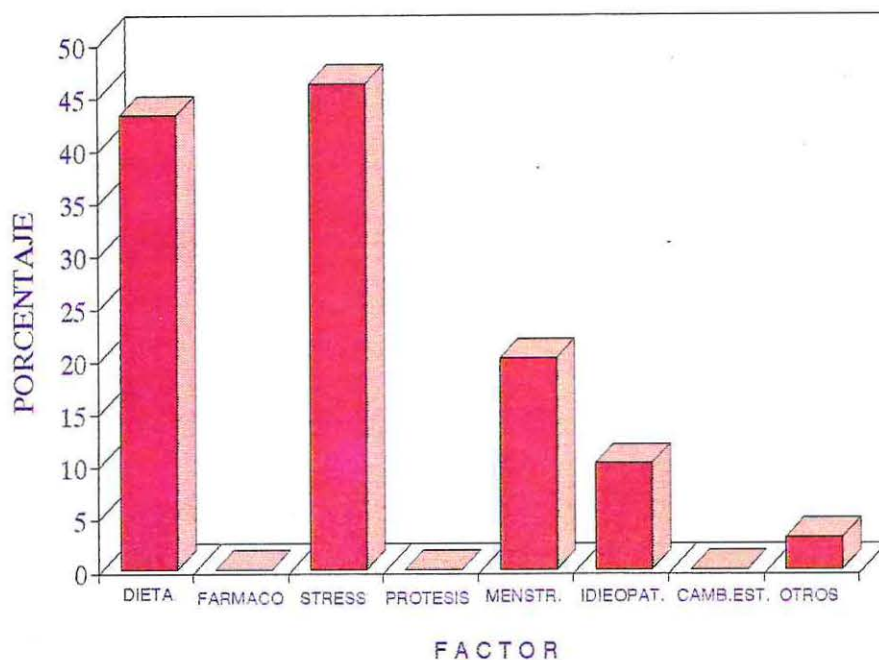


Gráfico Nº 1: Distribución porcentual de factores asociados a URO.

El gráfico muestra los porcentajes asociados a la presencia de URO, destacando stress y dieta principalmente.

VARIABLES	D. ULCERACION	D. DOLOR	D. HALO
FARMACO	5.89	3.89	4.79
PLACEBO	9.18	7.27	7.27

TABLA I: Promedios de duración para la ulceración, dolor y halo eritematoso, según tratamiento otorgado.

PROMEDIO DE DURACION DE ULCERAS DOLOR Y HALO SEGUN TRATAMIENTO

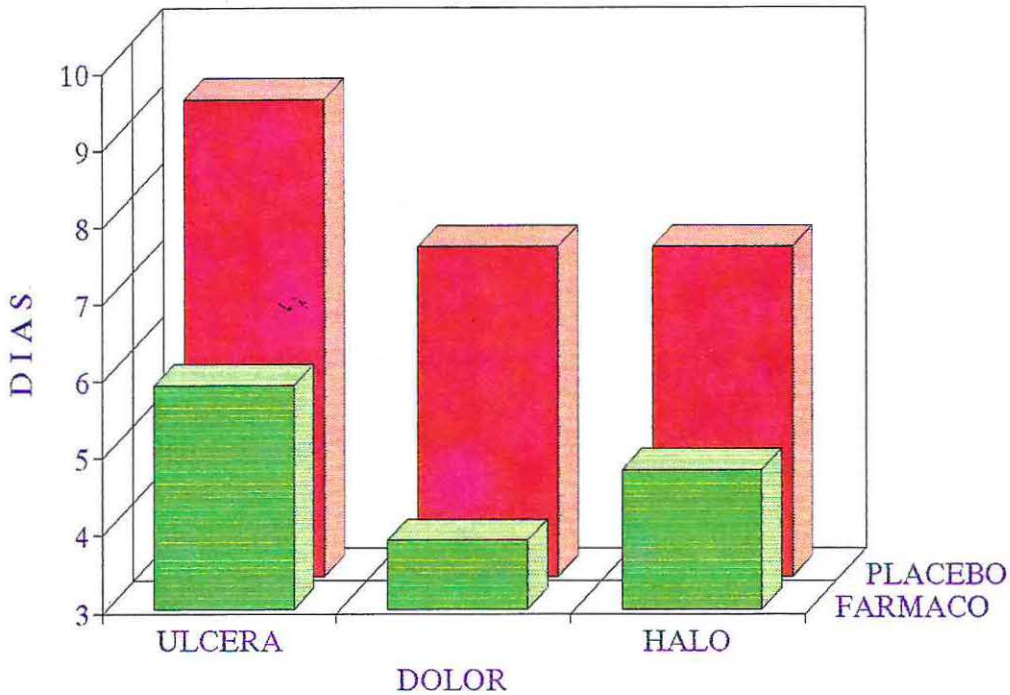


Gráfico N°2: Promedios de duración para ulceración, dolor y halo eritematoso, según tratamiento otorgado.

Respecto del Cuadro I y Gráfico N°2, se puede observar claramente que los sitios tratados con fármaco tuvieron una duración notoriamente menor en lo clínico y con diferencia estadísticamente significativa respecto del uso de placebo.

TRATAMIENTO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL
	Con Farm.	Sin Farm.	Con Farm.	Sin Farm.	
FARMACO	23.3	0.0	20.0	20.0	63.3
PLACEBO	0.0	3.3	13.3	20.0	36.7
TOTAL	23.3	3.3	33.3	40.0	100.0

TABLA II: Distribución porcentual de pacientes con y sin focos de reparación, según tratamiento y distribución por sexo.

Se observa claramente que todos los hombres que fueron tratados con Betametasona, presentaron focos de reparación, mientras que en mujeres, no se puede apreciar una notoria diferencia respecto a la presencia de focos de reparación, según el uso de Betametasona.

DISCUSION

Se demostró clínica y estadísticamente que un preparado tópico de Betametasona al 0.1% en un vehículo semiadherente a mucosa oral, reduce en un 35.8% el período de evolución de las URO menores tratadas, y el dolor, principal síntoma de esta enfermedad, desaparece entre 1 y 5 días, siendo esto en promedio un 46.4% más corto que la duración del dolor en úlceras tratadas con placebo. De igual forma en la evaluación del aspecto inflamatorio medido a través del Halo Eritematoso de la lesión, se constató que la terapia empleada disminuye en un 51.77% su duración (tabla I). Estos resultados estadísticos, evaluados clínicamente, fueron considerados como exitosos. No obstante otras publicaciones (Shafer y Levy, 1986; Hunter y Addy, 1987; Mailler y col, 1991) repostan resultados exitosos con colutorios de tetraciclinas, clorhexidina, compuestos fenólicos, respectivamente. La mayoría de estos estudios deben ser reconfirmados experimentalmente ya que carecen de fundamentos que apunten a un control de los mecanismos autoinmunes de la enfermedad. No es este el caso de las terapias coadyudantes con complejo vitamínico B, preparados de hierro y zinc, los que han demostrado su eficiencia en alargar el período entre recurrencias, cuando ha sido demostrada su carencia.

Aunque las URO menores constituyen la enfermedad más frecuente de la mucosa oral, es común ver que los pacientes que las padecen a repetición y en forma severa, deambulan entre médicos y odontólogos que, desconociendo la etiopatogenia de las lesiones, equivocan el tratamiento de estos enfermos. En nuestra muestra la mayoría de los pacientes fueron tratados en alguna oportunidad sólo con terapias sintomáticas (anestésicos tópicos), lo que es una forma insuficiente de tratamiento, confirmando la desinformación terapéutica antes mencionada.

Un abundante cuerpo de información actualizada (Jonsson y col., 1990; Wray y Charon, 1991; Shohat-Zabarski y col., 1992; Landesberg y col., 1990; Taylor y col., 1992; Church y Schosser, 1992), demuestra claramente la naturaleza autoinmune de estas ulceraciones, reforzando así el uso de corticoides como tratamiento de elección, cuando el caso lo requiera. Aunque muchos clínicos sostienen (tal vez por desconocimiento) que las URO menor no tiene tratamiento, resulta fácil demostrar lo contrario: por ej., la Diabetes Mellitus tampoco tiene tratamiento en un sentido estricto, pero si se maneja adecuadamente, el paciente puede vivir y desarrollarse normalmente exento de las manifestaciones y secuelas de dicha enfermedad endocrina. Este mismo criterio es aplicable para las URO menores, es decir, con un adecuado esquema terapéutico podemos mantener a nuestros pacientes libres de las ulceraciones, combatiendo además efectivamente sus complicaciones. En otras palabras, la Úlcera Recurrente Oral menor es una enfermedad manejable.

Los resultados obtenidos en esta investigación concuerdan con los reportados por Esguep en 1992, Cooke en 1960, Zegarelli en 1960 y Scaglione en 1985, especialmente en cuanto a que la aplicación tópica de corticoides es una real alternativa terapéutica para el manejo de la mayoría de las URO menores. No obstante, en otras oportunidades (dependiendo de la cantidad, frecuencia y tipo), las URO serán manejadas con corticoides sistémicos vía oral (de preferencia prednisona en escalera decreciente por 5 a 7 días). Los casos extremadamente severos pueden manejarse con corticoide parenteral. Otras situaciones requieren de combinaciones tópico-sistémicas. También se ha reportado la aplicación peri y sub lesionales de corticoides de depósito en ulceraciones mayores. Esta técnica aunque se informa efectiva, además de ser traumática, suele complicarse con hematomas submucosos y con posible desarrollo de ulceraciones por trauma en los sitios de inyección.

Aunque la terapia corticoesteroidal es de elección en el manejo de las URO y de otras lesiones bucales con base inmunológica, no todos los casos deben ser tratados con estos medicamentos; para aquel paciente que hace una URO menor solitaria una vez al año, bastaría con la prescripción de un anestésico tópico antes de las comidas y la suspensión de alimentos irritantes de la mucosa. El Cirujano-Dentista debe evaluar cada caso en particular, así como los diagnósticos diferenciales y probables estados sistémicos asociados, conociendo cabalmente los efectos farmacológicos y fisiológicos de los corticoides antes de iniciar su administración al paciente. No se debe olvidar que esta enfermedad de la mucosa oral es de responsabilidad terapéutica exclusiva de nuestra profesión.

En nuestro estudio, utilizamos la aplicación tópica por su mínima absorción sistémica que sin embargo otorga buenos resultados, según mostramos en la sección precedente. Aun así, creemos que falta por evaluar otros vehículos adherentes, que permitirían tal vez un mayor tiempo de acción del medicamento sobre la ulceración. La adición de un anestésico de superficie a nuestro preparado debería resultar beneficioso, así como la cuantificación precisa de Betametasona tópica -quizás mayor- podría acortar aún más el período de estado de las Ulceras Recurrentes Orales, pudiendo esto ser línea futura para la continuación de esta investigación.

CONCLUSIONES

– La Ulcera Recurrente Oral Menor es la enfermedad más frecuente de la mucosa bucal. - Un adecuado proceso de diagnóstico diferencial y la evaluación de factores sistémicos concomitantes debe ser realizado en cada paciente antes de iniciar el tratamiento de la enfermedad.

– El tratamiento tópico con una pomada de Betametasona 0.1% en Plastibase, resultó beneficioso en un grupo de estudio comparado en doble ciego con un grupo control.

– La Betametasona tópica al 0.1% aplicada sobre las Ulceras Recurrentes Orales, reduce clínicamente y estadísticamente el dolor, tiempo de evolución e induce focos de reparación en los enfermos tratados.

– El Cirujano-Dentista debe manejar adecuadamente el uso de corticoides en enfermedades orales que lo requieran.

RESUMEN

La Ulceración Recurrente Oral, en su variedad menor, es la lesión más frecuente de la mucosa bucal, no obstante la enfermedad es mal comprendida y peor manejada por Odontólogos y Médicos. En este estudio se revisaron los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad y los tratamientos existentes, y fundamentados en la naturaleza autoinmune de la enfermedad se investigó la eficacia terapéutica de una pomada de Betametasona al 0.1% en Plastibase mediante técnica de doble ciego contra un placebo con solo Plastibase. Los resultados clínicos analizados estadísticamente mediante Test Multivariado, demostraron que la Betametasona tópica al 0.1% en Plastibase es beneficiosa en el manejo de la enfermedad, registrándose una disminución en el dolor, tiempo de evolución y apareamiento más temprano de reparación asociada al uso de medicamento.

Se recomienda, en virtud de los resultados, investigar la dosis Óptima de Betametasona tópica, evaluar el tiempo de permanencia del corticoide sobre la mucosa bucal en diversos vehículos adherentes, como también investigar la conveniencia de adicionar algún anestésico tópico al preparado terapéutico a fin de diseñar finalmente un medicamento eficaz para el manejo de la Ulceración Oral Recurrente.

INDICACIONES PARA LA APLICACION DEL UNGÜENTO

a) Después de haber realizado una buena higiene bucal (cepillado y uso de seda dental) colóquese frente a un espejo y con buena iluminación identifique la zona ulcerada.

b) Con una gaza o un algodón seque cuidadosamente la zona ulcerada.

c) Con su dedo índice aplique una capa de unguento sobre la úlcera, realizando suaves movimientos circulares de manera que se forme una película uniforme sobre la lesión.

d) Repita el procedimiento antes mencionado cuatro veces al día, siempre después de la ingesta de alimentos y de una buena higienización oral.

ANEXO 2

Número:

Universidad de Valparaíso
Facultad de Odontología
Escuela de Odontología

FICHA SEMINARIO ULCERAS RECURRENTE ORALES

IDENTIFICACION

Nombre:

Dirección:

Ocupación:

Derivado de:

Teléfono:

Edad:

Fecha:

ANTECEDENTES MEDICO ODONTOLOGICOS:

- Diabetes
- Alt. endocrinas
- Inmunosupresión
- Cardiopatías
- Porta prótesis
- Alt. Nutricionales
- Herpes
- Neutropenia Cíclica
- Fármacos
- Otros...

ANTECEDENTES URO:

Tratamientos otorgados anteriormente:

Frecuencia de aparición:

Factor desencadente:

Duración habitual:

ANTECEDENTES DE URO ACTUAL:

Tratamientos otorgados:

Número de uros:

uro nº v/s. ubicación

nº	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6
ubicación de la uro						

FACTORES ASOCIADOS:

- Dieta
- Fármacos
- Stress
- Prótesis
- Menstruación
- Idiopáticos
- Cambios estacionales
- ...

HALO ERITEMATOSO (mm.)

1er. DIA	2º DIA	3er. DIA	4º DIA	5º DIA	6º DIA	7º DIA	8º DIA	9º DIA	10º DIA	+
mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.

FOCOS DE REPARACION (SI O NO)

1er. DIA	2º DIA	3er. DIA	4º DIA	5º DIA	6º DIA	7º DIA	8º DIA	9º DIA	10º DIA	+

RESOLUCION (fecha)

1er. DIA	2º DIA	3er. DIA	4º DIA	5º DIA	6º DIA	7º DIA	8º DIA	9º DIA	10º DIA	+

MEDICAMENTO:

ROTULO DEL FARMACO:

BIBLIOGRAFIA

- Anderson, T.; Zelditch, M. (1968): Summarizing and describing univariate distributions. Introduction to statistical inference. En: A Basic Course in Statistics. Holt, Rinehart, Wintons, Eds. San Francisco, pp. 19-46; 264-275.
- Antoon, J.; Miller R. (1980): Aphthous ulcer, a review of the literature and etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. JADA. 101: 803-808.
- Bagán J.; Sanchis J.M.; Milián M.A.; Peñarrocha M.; Silvestre F.J. (1991): Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med ; 20: 395-7.
- Brown R; Bottomley (1990): Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae. Oral Surg Oral Med Oral Pathol ; 69: 42- 4.
- Cohen, L. (1978): Etiology, pathogenesis and classification of aphthous stomatitis and Behcet's Syndrome. J of Oral Path. 7: 347-352.
- Colvard M; Kuo P (1991): Managing aphthous ulcers: Laser treatment applied. JADA; 122;june:51-53.
- Cooke B.E.D.; Armitage P. (1960): Recurrent Mikulicz's aphthae treated with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium. Br med J; 1: 764- 6.
- Crivelli M.; Sabelli C; Aguas S; Cosentini R; Bernat I (1992): Experiencia clínica realizada a doble ciego con la fórmula del Dr. Busciglio sobre aftas menores recidivantes. Rev Asoc Odontol Argent: 80:4 : oct/dic: 252- 54.
- Church L.F; Schosser R.H. (1992): Chronic ulcerative stomatitis associated with stratified epithelial specific antinuclear antibodies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol ; 73: 579-82.
- Drinnan A.; Fischman S. (1978): Randomized, double blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol: 7: 414- 17.
- Endre L (1991): Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 72;: 559- 61.
- Esguep A. (1993): Ulceración Recurrente Oral: Aspectos terapéuticos 4ta parte. Práctica Odontológica; 2; 5: 5-8.

- Esguep, A.; Contreras, A.; Muñoz, L. (1993): Ulcera Recurrente Oral aspectos etiopatogénicos. *Práctica odontológica*. 4:5-7.
- Esguep A ; Gallardo F; Sepúlveda E (1992): Efectos de los corticoides y del levamisol en el tratamiento de las ulceraciones recurrentes de la mucosa oral. *Odont. Chilena*; 40: 9-14.
- Esguep, A.; Quinteros, I. (1984): Clasificación, patogénesis y etiología de las URO. *Odont Chilena*. 2:88-95.
- Esguep, A.; Quinteros, I. (1992): Etiopatogenia de úlceras recurrentes orales: Hipótesis propuesta. *Odont. Chilena*. 40:33-39.
- Esguep, A.; Scherer, J. (1993): Análisis estadístico de pacientes con Ulcera Recurrente Oral. *Práctica odontológica*. 3:21-25.
- Gier R; George B; Wilson T; Rueger A; Hart J; Quaison F; Hardman P. (1978): Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol* : 7: 405- 13.
- Glass B; Kuhel R;, Langlais R. (1986): Treatment of Common Orofacial Conditions. *Dental Clinics of North America* : 30: July: 421- 46.
- Grady D.; Ernster V.; Stillman L.; Greenspan J. (1992): Smokeless tobacco use prevent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* : 74: 463- 5.
- Graykowsky, E.; Hooks, JJ. (1978): Sumary of Workshop on recurrent aphtous stomatitis and Behcet's Syndrom. *JADA*. 97:594-602.
- Henríquez J, Nicolini S (1990): La estomatitis recurrente aftosa. *Boletín Hospital Viña del Mar* ; 46(1): 36- 42.
- Hunter L, Addy M (1987): Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphtous ulceration. *Br Dent J*; 162: 106- 10.
- Jonsson R; Mountz J; Koopman W. (1990): Elucidating the pathogenesis of autoimmune disease: recent advances at the molecular level and relevance to oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med*; 341-50.
- Kaloyannidesw T. (1971): Treatment of recurrent aphtous stomatitis with gamma globulin: report of five cases. *J Can Dent Assoc*: 37: 312-3.
- Kaplan B.; Candarelli C.; Pinnell S. (1978): Double-blind study of levamisole in aphtous stomatitis. *J Oral Pathol*: 7: 400-404.

- Landesberg R; Fallon M; Insel R. (1990): Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 69: 205-8.
- Lozada- Nur F; Min Zhong Huang; Guang Zhou (1991): Open preliminary clinical trial of cobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* ; 71: 283- 7.
- Maragou P; Dip D.S; Ivanyi L. (1991): Serum zinc levels in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* ; 71: 447-50.
- Mathews R.W.; Scully C.M.; Levers B.G.H; Hislop W.S. (1987): Clinical evaluation of benzydamine, clorehexidine and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg.* ; 63: 189-91.
- Meiller T; Kutcher M; Overholser D; Niehaus C; De Paola L; Siegel M (1991): Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* ; 72: 425- 9.
- Nolan A; Lamey P-J; Milligan K.A; Forsyth A. (1991): Recurrent aphthous ulceration and food sensivity. *J Oral Pathol Med*; 20: 473-5.
- Nolan A; Mc Intosh WB; Allam BF; Lamey PJ (1991): Recurrent aphthous ulcerations: Vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med*; 20; 389- 91.
- Pedersen A; Hougen HP; Klausen B; Winther K (1990): Longo Vital in prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* ; 19: 371- 5.
- Sáez, R. (1988): Inmunopatología de la URO y su relación con alteración viral. Trabajo para optar al grado de Magister en Ciencias Odontológicas, con Mención en Patología Oral. Facultad de Odontología Universidad de Chile.
- Sally, K; Dan, P.; Geck, P.; Kulcsar, G.; Nasz, I. (1971): Immunofluorecent studies on circulating lymphocytes in oral mucosal disease. *Arch Dermatol Forsch.* 241:15-21.
- Salonen L.; Axéll T.; Helldén L. (1990): Ocurrance of oral mucosal lesions. the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med*:19: 170- 6.
- Scaglione F.; Falchi M.; Bichisao E.; Frascini F. (1985): Flumethasone pivolate (Locorten) in the treatment of oral disease. *Drug Exp Clin Res*; 11: 523- 6.
- Scully C; Porter SR: Recurrent aphthous stomatitis (1989): current concepts of ethiology, Pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*; 18: 21- 27.

- Silva, M.; Jurlow, E (1989): La respuesta inmune. Servicio de información científica. 1:3-20.
- Shafer WG; Levy BM (1986): Infecciones bacterianas, virales y micóticas. En.: Tratado de Patología Bucal. Saunders W.B. Company, Eds. Ciudad de México, pp. 375-381.
- Shohat-Zabarki R; Kalderon S; Klein T; Weinberger A. (1992): Close association of HLA-B51 in person with recurrent aphtous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol ; 74: 455-8.
- Steven, V.; Gilbert, L. (1992): Clinical , historic and therapeutic features of aphtous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 74:79-86.
- Taylor L.J; Bagg J; Walker D.M; Peters T.J. (1992): Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphtous ulceration. J Oral Pathol Med ; 21: 21-5.
- Wray D: A double blind trial systemic zinc sulfate in recurrent aphtous stomatitis. Oral Surg 1988; 21- 27.
- Wray D; Charon J. (1991): Polymorphonuclear neutrophil function in recurrent aphtous stomatitis. J Oral Pathol Med; 20: 392-4.
- Yeoman C. M; Greenspan J.S; Harding S.M (1978): A double- blind comparison of tretment with Betamethasone valerato aerosol and placebo. Br Dent J; 144: 114- 6.
- Zegarelli E.V.; Kutscher A.H.; Silver H.F et al. (1960): Triamcinolone acetone in the treatment of acute and chronic lesions of the oral mucous membranes. Oral Surg ; 13: 170-5.