

## Diagnóstico y patogenia de la estomatitis aftosa recurrente

### Recurrent aphthous stomatitis diagnosis and pathogenesis

Esp. Mariela Grave de Peralta Hijuelos<sup>1\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4499-0929>

MSc. Yirina Páez González<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-5251-9547>

Esp. Yunaydis Tamayo Ávila<sup>1</sup>

Esp. Maricelys Martínez Pérez<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-9007-9271>

Est. Dianelys Ochoa Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

<sup>2</sup>Policlínico Universitario Alcides Pino Bermúdez. Holguín, Cuba.

<sup>3</sup>Clínica Docente Mario Pozo Ochoa. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [marielaghlg@infomed.sld.cu](mailto:marielaghlg@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

La estomatitis aftosa es una enfermedad frecuente, recurrente, crónica de etiología multifactorial, que afecta a personas jóvenes. Su diagnóstico es vital para poder diferenciar sus tres modalidades de presentación: las aftas menores, mayores y herpetiformes. Las úlceras dolorosas también son una manifestación bucal de enfermedades sistémicas. En esta revisión bibliográfica se buscó información en las principales bases de datos mundiales, en especial en PubMed y ScieLO con los descriptores *recurrent aphthous stomatitis* y *estomatitis aftosa recurrente*, respectivamente. Se escogieron los artículos más actualizados que enfatizaran sobre el diagnóstico, los síntomas y la etiopatogenia. Estos aspectos son básicos para un diagnóstico y tratamientos correctos por parte de los estomatólogos y médicos de la familia.

**Palabras clave:** estomatitis aftosa recurrente, aftas menores, aftas mayores, estomatitis herpetiforme, síntomas, patogenia.

## **ABSTRACT**

Recurrent aphthous stomatitis is a chronic quite common disease with a multifactorial etiology that affects young people. Diagnosis is vital to differentiate its three presentation modes: minor, major and herpetiform aphthae. Painful ulcers are oral manifestations of systemic diseases. In this literature review, information was sought in the main global databases, especially in PubMed and ScieLO with the descriptors *recurrent aphthous stomatitis* in English and Spanish each. Most recent articles which emphasis on diagnosis, symptoms and etiopathogenesis were chosen. These aspects are the basis for diagnosis and accurate treatments by doctors and stomatologists.

**Keywords:** recurrent aphthous stomatitis, minor aphthae, major aphthae, herpetiform aphthae, symptomatology, pathogenesis.

Recibido: 12/03/2019.

Aprobado: 15/03/2019.

## **Introducción**

La estomatitis aftosa recurrente o recidivante (EAR) es una enfermedad frecuente caracterizada por ulceraciones dolorosas recurrentes de la mucosa no queratinizada bucal, que pertenece al grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de la mucosa.<sup>(1,2)</sup>

El término aftosa proviene del griego *aphta* que se refiere a una úlcera de la superficie mucosa. Otros sinónimos son aftosis, aftosis compleja, úlceras orales recurrentes y úlceras aftosas recurrentes.

Al inicio, el paciente notará una parestesia antes del desarrollo de la lesión clínica. Se desarrolla una mácula que se vuelve pápula, que se necrosa y ulcera posteriormente.<sup>(3)</sup> Las erupciones se rodean de un halo eritematoso característico y son cubiertas por una pseudomembrana fibrosa amarillenta grisácea.<sup>(4)</sup>

La EAR tiende a confundirse con el herpes labial debido a que ambos son frecuentes en personas jóvenes, aunque son enfermedades distintas.<sup>(3)</sup> Las lesiones de EAR habitualmente afectan las superficie mucosa bucal no masticatoria y blanda de las mejillas, los labios, la lengua lateral y ventral, la gingiva y los surcos linguales y vestibulares; ocasionalmente el paladar blando y las fauces. Las lesiones del herpes labial afectan principalmente el labio vermellón y cutáneo y se esparcen a las superficies mucosas del interior de la cavidad bucal. Las lesiones de la neutropenia cíclica pueden afectar tanto la mucosa masticatoria como no masticatoria, pero tienen como rasgo distintivo una periodicidad cíclica muy específica, lo que permite, por la distribución de las lesiones, su diagnóstico diferencial.<sup>(3)</sup>

Las lesiones de EAR son autolimitadas, se resuelven en una a dos semanas en la mayoría de los pacientes y recurren de 3-6 veces en un año después de periodos de remisión (aftosis simple).<sup>(3)</sup> Algunos pacientes presentan úlceras bucales casi continuas y aftas genitales ocasionales (aftosis compleja).

Las lesiones de EAR aparecen en la niñez y la adolescencia y recurren con menos frecuencia y severidad cuando los pacientes envejecen. Es infrecuente en adultos mayores de 40 años. La incidencia varía desde 5-60%, con mayor frecuencia en las personas jóvenes, las mujeres y personas con estatus socioeconómico alto.<sup>(3)</sup>

Un estudio brasileño en adolescentes masculinos encontró 24,9% de prevalencia de EAR.<sup>(5)</sup> Otra investigación brasileña en 4 895 pacientes atendidos en clínica odontológica presentaron 3,3% úlceras aftosas orales, de los cuales 47,2% sufrían de EAR.<sup>(6)</sup>

La patogenia de EAR no está clara, aunque se considera una enfermedad multifactorial.<sup>(7)</sup> Una hipótesis plantea que EAR es el resultado de un trastorno de la inmunidad mediada por células, donde se acumulan las citoquinas proinflamatorias y los linfocitos T. Los factores hormonales, el estrés, la historia familiar positiva y los traumas pueden predisponer a la enfermedad.

## Desarrollo

### Búsqueda de información

En *US National Library of Medicine National Institutes of Health* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=recurrent%20aphthous%20stomatitis> con los descriptores “*recurrent aphthous stomatitis*” se encontraron 1661 artículos. De los últimos 5 años aparecieron 337 trabajos.

En SciELO <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es> se encontraron 40 artículos científicos.

### Sintomatología

En términos de la presentación clínica, la EAR se divide en dos categorías según su severidad clínica —moderada (aftosis simple) y severa (aftosis compleja).<sup>(3)</sup> La mayoría de los pacientes presentan aftosis ligera, aunque la aftosis compleja se puede asociar a otras enfermedades como anemia, deficiencias minerales o hemáticas, enfermedad inflamatoria del intestino, enteropatía sensible al gluten, en las cuales las lesiones de EAR son un componente de la enfermedad.

### Trastornos sistémicos asociados a la estomatitis aftosa recurrente

- Úlcera vulvar
- Úlceras genitales agudas reactivas no relacionadas sexualmente
- Enfermedad de Behcet
- Síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*)
- Neutropenia cíclica
- Síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*)
- Deficiencias hemáticas
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn)
- Enfermedad por *Helicobacter pylori*
- Lupus eritematoso sistémico
- Mononucleosis infecciosa

Según la morfología de las lesiones, EAR se califica en úlceras aftosas menores, mayores y herpetiformes. La EAR menor aparece en el 80% de los pacientes, las lesiones ulcerosas miden entre 3 y 10 mm de diámetro y habitualmente afectan la mucosa oral no queratinizada, sobre todo la mucosa labial y bucal.<sup>(8)</sup> La lesión puede ser precedida de una mácula eritematosa con síntomas prodrómicos de ardor o picazón por pocas horas o hasta dos días. Luego, aparece la úlcera y es cubierta por una pseudomembrana fibrinopurulenta amarillenta. Las úlceras curan sin dejar cicatrices en 7-14 días.<sup>(9)</sup> El dolor es desproporcionado en relación con el pequeño tamaño de las lesiones (fig. 1).

Las úlceras aftosas mayores son grandes, pocas en número, aparecen tanto anteriormente como posteriormente con riesgo de cicatrizar (fig. 2). Se conocen también como úlceras de Sutton o periadenitis mucosa necrótica; es el tipo más doloroso.<sup>(3)</sup> Las úlceras miden 1-3 cm de diámetro, localizadas principalmente en la mucosa labial, paladar blando y fauces; habitualmente se curan más lentamente por su mayor tamaño en 2-6 semanas y pueden dejar cicatrices.<sup>(8)</sup> En casos severos, el proceso repetido de cicatrización puede limitar la apertura de la boca.

El tercer subtipo es la úlcera herpetiforme, la menos frecuente EAR. Las lesiones ulcerosas herpetiformes se presentan agrupadas en papulovesículas de 1-3 mm que coalescen en lesiones mayores (fig. 3). El término herpetiforme describe la morfología agrupada (herpetiforme significa agrupada), una palabra que confunde a pacientes y proveedores de salud porque herpetiforme se asocia comúnmente con infecciones por herpes simple, aunque predominan en la mucosa queratinizada.<sup>(8)</sup> Las úlceras curan entre 7-10 días, tienen predicción por las mujeres y su inicio típico es en la adultez.



**Fig 1.** Úlceras aftosas menores <sup>(3)</sup>



**Fig. 2** Úlceras aftosis mayores <sup>(3)</sup>



**Fig. 3** Úlceras herpetiformes en la punta de la lengua <sup>(3)</sup>

### **Etiopatogenia**

En la patogenia de EAR es probable que estén implicados múltiples mecanismos mediados inmunológicamente.<sup>(3)</sup> Las células linfocíticas infiltran el epitelio y se desarrolla el edema como consecuencia de estímulos transitorios inflamatorios. La vacualización de los queratocitos y la vasculitis localizada causan inflamación papular.

La pápula se ulcera y se infiltra por neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, seguido por cicatrización y regeneración del epitelio. La inmunopatogénesis de EAR probablemente involucra un mecanismo inmune mediado por células que incluye activación de las células T y del factor de necrosis tumoral alfa (del inglés, *tumor necrosis factor  $\alpha$* -(TNF- $\alpha$ )) por otros leucocitos como los macrófagos y mastocitos.<sup>(3)</sup>

Se detectan en lesiones de EAR elevados niveles de TNF- $\alpha$  e interleuquina 2 (IL-2) (citoquinas proinflamatorias) y bajos niveles de IL-10 (citoquina antiinflamatoria).<sup>(3)</sup>

Parece que TNF- $\alpha$  juega un papel importante en la inmunopatogénesis de EAR por estimulación de la expresión del antígeno de histocompatibilidad mayor clase I (del inglés, *major histocompatibility* (MHC)). Se informa un incremento de la expresión del antígeno MHC clase I y clase II en estadios ulcerativos y preulcerativos de células epiteliales basales. No se detectó la expresión del antígeno MHC durante el proceso de curación, lo que podría contribuir a detectar el ataque del tejido local por células T citotóxicas (células CD8+) durante el proceso ulcerativo. Una baja expresión de IL-10 indica una prolongada duración de la úlcera debido a que esta interleuquina estimula la proliferación epitelial curativa.

Aunque la patogénesis de EAR no está clara a pesar de su alta prevalencia, existen factores predisponentes vinculados. Es probable una predisposición genética a EAR porque alrededor del 40% de los pacientes tienen una historia familiar positiva y tienden a presentar úlceras más precoces y de mayor severidad.<sup>(3)</sup>

El trauma de la mucosa bucal por daño mecánico es un común factor predisponente, que puede aparecer debido al cepillado, las inyecciones anestésicas locales y los procedimientos dentales.

Las deficiencias nutricionales como de hierro, vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico son dos veces más frecuentes en personas con EAR comparados con los controles sanos.

Medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina favorecen las aftas. Las úlceras habitualmente aparecen como efecto secundario y desaparecen con la eliminación del fármaco.<sup>(3)</sup>

Otros factores predisponentes incluyen la enteropatía sensible al gluten, la enfermedad inflamatoria intestinal, la pasta dental con lauril sulfato de sodio, los cambios hormonales, el estrés y microorganismos como *Helicobacter pylori*, *Streptococcus mitis* o Epstein-Barr virus.<sup>(3)</sup>

Es interesante que el tabaco tiene una asociación negativa con EAR debido probablemente al incremento de la queratinización de la mucosa que proporciona una barrera protectora contra el trauma y los microbios. También la nicotina y sus metabolitos reducen el nivel de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6) y aumentan IL-10 antiinflamatoria.<sup>(8)</sup>

El estrés es uno de los factores desencadenantes más relacionados con la aparición de la EAR. Un estudio citado por Serpa *et al.* <sup>(10)</sup> informó que el 90,3% de los pacientes afectados por la EAR estaban sometidos a niveles de estrés, con una asociación estadísticamente significativa entre estos desórdenes psicológicos y la enfermedad.

El estrés es un factor difícil de valorar como contribuyente de la EAR porque las personas responden de manera diferente al mismo y los autores utilizan diferentes criterios para medirlo; tampoco una asociación entre el estrés y la EAR significa que sea una relación de causa-efecto.

El sexo femenino parece tener una mayor prevalencia de esta enfermedad.<sup>(10,11)</sup> Así, un estudio encontró que 58,5% del total de pacientes afectados por EAR eran femeninas.<sup>(10)</sup> Un estudio transversal en Turquía encontró también una prevalencia mayor en mujeres que en hombres (13,1% mujeres; 8% hombres).<sup>(11)</sup> Un estudio de 200 pacientes con EAR encontró 60% de mujeres y 40% de hombres, sin diferencias significativas entre ambos sexos.<sup>(12)</sup> Otro estudio encontró resultados similares.<sup>(13)</sup> Se plantea que las mujeres son más propensas al estrés y situaciones emocionales que pueden afectar su sistema inmune, además de los cambios hormonales durante el embarazo y la menstruación.

La etiopatogenia de EAR no se conoce completamente, aunque se considera de carácter multifactorial con factores predisponentes. De manera similar a otras enfermedades inflamatorias crónicas, el daño al ADN secundario al estrés oxidativo se considera que juega un papel en las ulceraciones.<sup>(14)</sup> Los factores etiológicos y predisponentes de EAR pueden acelerar la formación de los radicales libres.<sup>(15)</sup> Se sospecha que los radicales libres precipitan la formación de las úlceras. Los antioxidantes bloquean el proceso de oxidación al neutralizar los radicales libres y reducir el daño a los componentes celulares.

### **Predisposición genética**

La primera información sobre el papel de la predisposición genética en el desarrollo de EAR datan de mediados de la década del 60 del siglo XX.<sup>(2)</sup> Basados en la observación de familias que sufrían este trastorno, Ship (1965) y Miller *et al.* (1977) propusieron una herencia multigénica o autosómica recesiva con influencia ambiental.



El papel de los factores genéticos en la etiopatogenia de las aftosis recurrente se confirmó en posteriores estudios de familiares y gemelos con EAR, donde la historia familiar positiva de la enfermedad se informó en 24–46% de los casos.<sup>(2)</sup> Además, las úlceras tienden a aparecer más precozmente y ser más severas en los pacientes con historia familiar.<sup>(16)</sup>

La enfermedad en los padres influye significativamente en el riesgo de EAR y el progreso de la condición en sus niños; sin embargo el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor en gemelos homocigóticos que en dicigóticos.<sup>(2,8)</sup>

Los factores de riesgo genéticos que modifican la susceptibilidad individual a EAR incluyen varios polimorfismos de ADN distribuidos en el genoma humano, principalmente relacionados con alteraciones del metabolismo de las interleuquinas (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), interferón (IFN)-c y TNF-alfa.<sup>(2,8)</sup> También se consideran los polimorfismos del gen transportador de serotonina, del gen de la óxido nítrico sintasa y de los genes de las moléculas de adhesión.<sup>(2)</sup>

Otros investigadores reportan correlación entre alelos de HLA y el riesgo de EAR.<sup>(2)</sup> Los pacientes con EAR presentan una alta incidencia de HLA-A2, HLA-A33, HLA-B35 y HLA-B81, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7 y HLA-DR5 y una baja incidencia de HLA-B5, HLA-DR4 y HLA-DQ.<sup>(4)</sup>

Un estudio en pacientes iraníes sugiere que ciertos polimorfismos de un solo nucleótido de los genes de IL-2 e IFN-γ se asocian a una predisposición genética a EAR, aunque se requieren estudios en diferentes grupos étnicos para confirmar estos resultados.<sup>(17)</sup>

Los cambios epigenéticos como las alteraciones de la metilación del ADN en las células inmunes pudieran contribuir a la patología de la EAR.<sup>(18)</sup>

Es compleja la determinación causal de los factores genéticos en cualquier enfermedad con herencia mendeliana o multigenética debido a la interrelación que se establece entre los genes y los factores ambientales. Los factores del ambiente como los hábitos dietéticos, la alimentación, los hábitos tóxicos y los estilos de vida en general pueden modificar la susceptibilidad individual a determinadas enfermedades como la EAR e incluso modificar la evolución o el curso clínico de la enfermedad actuando como factores precipitantes o protectores.

## Infecciones

Entre los factores potenciales que pueden modificar la respuesta inmune e involucrarse en la aftosis recurrente, algunos mencionan antígenos bacterianos (*Streptococcus oralis*, *Helicobacter pylori*) y virales (herpes simple virus, varicela-zoster virus, citomegalovirus, adenovirus), aunque estos estudios son ambiguos y conflictivos.<sup>(2)</sup>

Sin embargo, un estudio determinó que aunque la erradicación de la infección puede afectar al curso clínico de las lesiones orales por mecanismos indeterminados, la EAR no está asociada con la presencia de las bacterias en la cavidad oral y no hay evidencia de que la infección por *H. pylori* impulse el desarrollo de la enfermedad, por lo que se necesitan más investigaciones.<sup>(19)</sup>

A pesar de que EAR no ha sido asociado etiológicamente con el virus del herpes simple (HVS) en algunos estudios bien diseñados, tanto los pacientes como los médicos con frecuencia confunden ambas enfermedades.<sup>(4)</sup> Ni los viriones ni los antígenos de HSV se han identificado en las lesiones aftosas, ni aislado de biopsias de tejidos de pacientes con estomatitis. Tampoco existen pruebas del papel del virus varicela-zóster y citomegalovirus como posibles factores causales.

*Helicobacter pylori*, un factor de riesgo frecuente en úlceras duodenales y gástricas, se ha propuesto con un agente causal en EAR.<sup>(4)</sup> A pesar de que las úlceras gástricas y EAR se vinculan a trastornos inmunes, los estudios moleculares no han encontrado asociación del microorganismo con la estomatitis. Es interesante un estudio donde la erradicación de *H. pylori* en pacientes con EAR se correlacionó positivamente con incrementos de niveles de vitamina B<sub>12</sub> y una reducción de las lesiones aftosas.<sup>(4)</sup>

Se ha especulado sobre la posible participación de especies de estreptococos en la etiología de EAR, especialmente *S. sanguis* 2A, por su papel como estimulante antigénico que reacciona cruzadamente con proteínas de choque térmico mitocondriales en los queratocitos.<sup>(4)</sup> Esta reacción podría provocar una respuesta inmune inducida por células T que causaría daño en la mucosa bucal, aunque esta teoría no está comprobada.

Epstein-Barr virus y lactobacilos son otros organismos estudiados en pacientes con EAR, pero todavía no se ha comprobado.<sup>(4)</sup>

El papel de las infecciones virales y bacterianas en la EAR es cuestionable con aspectos polémicos y aún contradictorios que requerirán futuras investigaciones. Se debe tener en cuenta, además, la variedad de la flora presente en la cavidad bucal y el rol de algunos microorganismos como comensales no patógenos como parte de la microbiota normal de la boca.

### **Deficiencias de microelementos**

Se describe la deficiencia de hematinas (hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>) en algunos pacientes con EAR; sin embargo, parece limitada su influencia sobre el curso de la respuesta inmune de EAR.<sup>(2)</sup>

En algunas investigaciones la suplementación de los microelementos deficitarios modificó el curso de la enfermedad solo en un pequeño número de pacientes.<sup>(2)</sup> También se han publicado algunos informes sobre el papel de la deficiencia de zinc, pero hasta la fecha la teoría no ha sido confirmada y los estudios son polémicos.<sup>(2)</sup>

Un estudio de 517 casos y 187 controles sanos de Bao *et al.*<sup>(20)</sup> encontró una mayor prevalencia de deficiencias hemáticas en pacientes con EAR.

El papel de la deficiencia nutricional como causa de EAR se ha enfatizado por la asociación del inicio del 5-10% de los pacientes con bajos niveles de hierro, folato, zinc, o vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.<sup>(4)</sup> Esta es una indicación de la aparente deficiencia nutricional como factor etiológico de EAR, aunque algunas de estas deficiencias nutricionales pueden deberse a otras enfermedades como el síndrome de malabsorción o a la sensibilidad al gluten.

El pesquijaje hematológico para la anemia o deficiencias de microelementos es más apropiado para pacientes con EAR mayor o casos menores que empeoren durante la vida adulta.<sup>(4)</sup> También se ha propuesto la deficiencia de calcio y de vitamina C en pacientes con EAR, pero estos resultados se asociaron con deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>, lo que apoya la idea de una deficiencia nutricional combinada en los pacientes afectados.

Un estudio en Irán encontró una reducción de las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con EAR cuando se compararon con controles sanos, aunque deberá esclarecerse el papel de esta vitamina como causa o consecuencia de la enfermedad.<sup>(21)</sup> Además, estos autores encontraron una correlación positiva entre las concentraciones séricas y salivales de la vitamina.

La deficiencia nutricional de microelementos como vitaminas y minerales, más que un factor causal en sí de la EAR, pudiera favorecer el desarrollo de la aftosis por el importante papel que tienen estos microelementos en el metabolismo normal del organismo en general y en particular de la cavidad bucal y en protección de la mucosa.

### **Alergias**

De acuerdo a algunos investigadores, también la exposición a algunos ingredientes de los alimentos como el chocolate, el gluten, la leche, los preservantes alimentarios, las nueces y los agentes colorantes puede inducir una cascada inflamatoria en EAR.<sup>(2)</sup>

En un estudio a doble ciega, el efecto placebo probablemente modifica el curso de EAR pues la mejora clínica se encontró en los dos grupos; en pacientes con eliminación dietética y en pacientes con dieta ordinaria expuestos a potenciales ingredientes dietéticos; mientras otros investigadores no confirmaron ningún papel importante de los hábitos alimentarios en el desarrollo de EAR.<sup>(2)</sup> Sin embargo, una investigación en China entre estudiantes universitarios encontró que el consumo frecuente de bebidas carbonatadas aumenta el riesgo de EAR, mientras que la preferencia por las nueces proporciona protección, aunque la ingestión de frutas no tuvo ningún efecto positivo.<sup>(22)</sup>

Se sospecha que la alergia causa EAR.<sup>(4)</sup> La hipersensibilidad a ciertas sustancias de los alimentos, microbios orales como *Streptococcus sanguis*, y a proteína de choque térmico se sugieren como posibles factores causales, pero todavía no existen pruebas concluyentes que apoyen el papel de la alergia como causa principal de EAR. Aunque algunos trabajos informan que los pacientes con EAR tienden a presentar hipersensibilidad a alérgenos ambientales, otras investigaciones no han encontrado una correlación significativa.<sup>(4)</sup>

El efecto desnaturalizante del lauril sulfato de sodio encontrado en la pasta dental se ha discutido como causa de EAR.<sup>(4)</sup>

Se ha propuesto que esta sustancia erosiona la capa de mucina oral del epitelio, por lo que se hace más susceptible a EAR. Esta teoría todavía requiere posterior aclaración debido a que también se ha demostrado que el uso de pasta dental sin lauril origina nuevas lesiones en estos pacientes.

### **Enfermedades sistémicas y desbalance hormonal**

Según los resultados de diferentes estudios, las aftas recurrentes aparecen más frecuentemente en pacientes con trastornos gastrointestinales, principalmente enfermedades crónicas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa) y enfermedad celíaca.<sup>(2)</sup> Esta correlación se debe en parte a deficiencias de micronutrientes y probablemente a reacciones autoinmunes.

Alrededor del 10% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan úlceras orales y en ocasiones las manifestaciones orales preceden los síntomas intestinales.<sup>(4)</sup> Es probable que en estos pacientes, la inflamación de las glándulas salivales menores sea la posible causa de las úlceras orales.

La enfermedad celíaca, una sensibilidad autoinmune al gluten, es otro trastorno médico asociado a EAR, pero la relación causal entre estos dos trastornos no está bien clara.<sup>(4)</sup> La prevalencia de EAR en pacientes celíacos oscila entre 4% y 40%, pero las úlceras orales de estos pacientes varían entre 3% y 61%. Además, las úlceras orales de la enfermedad celíaca no son características de EAR y con frecuencia se resuelven cuando a estos pacientes se les elimina el gluten de la dieta.

La neutropenia cíclica, un raro trastorno presente en la niñez, también se asocia con úlceras orales recurrentes durante los periodos donde está deprimido el conteo de neutrófilos.<sup>(4)</sup> Otra condición descrita como PFAPA (del inglés, *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, y cervical adenitis*) o síndrome de Marshall tiene una presentación similar a la neutropenia cíclica y se acompaña comúnmente de úlceras orales indistinguibles de EAR.<sup>(4)</sup> Las aftas también se ven frecuentemente en personas infestadas con VIH, quienes manifiestan una desproporción de linfocitos CD4 y CD8 y una reducción de neutrófilos.<sup>(2)</sup>

El síndrome o enfermedad de Behcet es un complejo sintomático autoinflamatorio crónico de aftas genitales y orales e inflamación ocular (uveitis, iritis) que frecuentemente afecta pacientes jóvenes del Mediterráneo, Medio Oriente y descendientes del Pacífico.<sup>(3)</sup> También provoca artritis, tromboflebitis y aneurismas arteriales.<sup>(11,23,24)</sup>

Algunos informes mencionan una correlación entre las concentraciones séricas de hormonas sexuales y el curso de EAR.<sup>(2)</sup> Las exacerbaciones se observan principalmente en la fase luteínica del ciclo menstrual y durante la menopausia, mientras las remisiones parecen más frecuentes en el embarazo y en mujeres que utilizan píldoras anticonceptivas.

### **Daños mecánicos**

En muchos pacientes predispuestos a EAR, las lesiones aparecen en la mucosa oral luego de la irritación mecánica del área, aunque el mecanismo de esta reacción no se comprende bien. Se ha sugerido un papel a la elastasa de neutrófilos en la formación postraumática de las úlceras aftosas.<sup>(2)</sup>

Por otro lado, según observaciones epidemiológicas, la mayoría de los investigadores indican una baja incidencia de EAR en fumadores, con una correlación con la severidad y duración del hábito.<sup>(2)</sup> Esto podría explicarse por un mayor nivel de queratinización de la mucosa bucal en respuesta al tabaco, lo que la hace menos propensa al daño e irritación, también la nicotina y sus metabolitos reducen la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) e incrementan los niveles de la antiinflamatoria IL-10.

Los traumas locales parecen agentes causales en personas susceptibles hereditariamente al RAS. Los traumatismos predisponen a EAR al provocar edema e inflamación celular precoz asociada a un incremento de la viscosidad de la matriz extracelular de la submucosa oral. Aunque no se ha demostrado una asociación directa entre la disfunción de las glándulas salivales con EAR, los pacientes con una combinación de EAR y xerostomía tienen síntomas más graves debido al reseque oral.

## Estrés

Otro factor potencialmente relacionado con las exacerbaciones de EAR es el estrés. De acuerdo con algunos autores, más que en el inicio de los episodios influye en su duración. Los efectos psicógenos modifican la respuesta inmune también en otras condiciones con sospecha de componente autoinmune como el liquen plano y las enfermedades inflamatorias intestinales. Es probable que el estrés oxidativo tenga un papel importante en este proceso.<sup>(25)</sup>

El estrés y la ansiedad parecen factores asociados a EAR debido a los niveles más altos de estos trastornos en estos pacientes.<sup>(26)</sup> Dhopte *et al.* en la India encontraron más altos niveles de depresión y estrés en personas con historia de EAR.<sup>(27)</sup> Un estudio en Turquía no encontró diferencias significativas en las concentraciones de cortisol salival entre personas con EAR activa y lo sujetos sanos, aunque los pacientes con estomatitis presentaron mayores niveles de depresión.<sup>(28)</sup> El cortisol es una hormona secretada en situaciones de estrés, lo que presupone que los pacientes con índices de estrés mayores deberían presentar concentraciones más elevadas de esta hormona; sin embargo, es probable que en la respuesta hormonal al estrés estén implicados otros factores genéticos y ambientales.

Un estudio en Arabia Saudita encontró una prevalencia de EAR en estudiantes femeninas universitarias de 14% con una fuerte correlación entre el estrés psicológico y la enfermedad.<sup>(29)</sup>

Se ha sugerido en este proceso de EAR el papel de la respuesta inmune de las personas susceptibles por la estimulación por antígenos desconocidos de los queratocitos de la mucosa bucal y la secreción por las células T de citoquinas proinflamatorias como interleuquinas y TNF- $\alpha$ .<sup>(30)</sup> El TNF- $\alpha$  causa inflamación por sus efectos sobre la adhesión de células endoteliales y la quimiotaxis de neutrófilos y su relevancia en la patogenia de EAR se pone de manifiesto por la efectividad contra la enfermedad de medicamentos anti- TNF- $\alpha$  como la talidomida y pentoxifilina.

### **Comorbilidad asociada**

Una gran cohorte en Taiwán encontró en los pacientes con EAR mayores prevalencias de hiperlipemia, arritmias cardíacas, trastornos vasculares periféricos, cefalea, migrañas, hipotiroidismo, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, enfermedades hepáticas, úlceras pépticas, hepatitis, anemia, depresión, psicosis y tumores sólidos sin metástasis.<sup>(18)</sup>

Aunque la posible asociación entre EAR y cáncer nunca se ha demostrado, un reciente estudio de casos y controles en Taiwán en más de 100 000 pacientes con y sin EAR y un seguimiento de 5 años encontró una asociación entre el diagnóstico de EAR y el riesgo de cánceres de cabeza y cuello, colon, hígado, páncreas, piel, mama, próstata y cánceres hematológicos.<sup>(7)</sup> El riesgo fue mayor en hombres con EAR que en mujeres y los autores concluyeron que los pacientes con EAR deben pesquisarse para cánceres específicos.

No se dispone en la actualidad de un tratamiento preventivo que evite la recidiva de las lesiones aftosas de la EAR, aunque se utilizan diferentes modalidades de tratamiento tanto tópico como sistémico.<sup>(31,32)</sup>

## **Conclusiones**

La mayoría de los pacientes con EAR sufren la enfermedad moderada o aftosis simple con pocos episodios y lesiones por año y buen pronóstico para la remisión espontánea; sin embargo, los pacientes con aftosis compleja o aftas mayores pueden presentarse en enfermedades sistémicas potencialmente graves que requieren un diagnóstico oportuno y un tratamiento acertado.

La patogenia de la enfermedad es de carácter multifactorial con factores desencadenantes o precipitantes como las infecciones, el estrés, las enfermedades sistémicas, las deficiencias nutricionales y los trastornos hormonales, vinculados probablemente a alteraciones de la respuesta inmune, cuyos mecanismos no están bien esclarecidos.



En cualquier caso, las lesiones ulcerosas por ser muy dolorosas pueden afectar la vida cotidiana del paciente que presentará dificultades para la masticación, deglución y el habla, por lo que son motivo frecuente de consulta.

El diagnóstico de la EAR es eminentemente clínico y tanto los estomatólogos como los médicos deben conocer bien su sintomatología para evitar los errores diagnósticos y poder diferenciar esta enfermedad de otras con síntomas parecidos como el herpes simple y la neutropenia cíclica.

## Referencias Bibliográficas

1. Wu YC, Wu YH, Wang YP, Chang JY, Chen HM, Sun A. Antigastric parietal cell and antithyroid autoantibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Formos Med Assoc. 2017[citado 2 may 2018]; 116(1): 4-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.09.008>
2. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. Arch Immunol Ther Exp. 2014[citado 2 may 2018]; 62 (3):205–215. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00005-013-0261-y>
3. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clinics in Dermatology. 2016[citado 2 may 2018]; 34(4):475–481. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.020>
4. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent Aphthous Stomatitis. Dent Clin North Am. 2014[citado 2 may 2018]; 58(2): 281–297. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>

5. Öztekin A, Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. BMC Oral Health. 2018[citado 2 may 2018] 18:186. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0653-9>
6. Monteiro Lourenço Queiroz SI, Amarante da Silva MV, Costa de Medeiros AM, Teixeira de Oliveira P, de Vasconcelos Gurgel BC, Dantas da Silveira EJ. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. An Bras Dermatol. 2018 [citado 7 mar 2019] ; 93( 3 ): 341-346. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186228>
7. Qin L, Kao YW, Lin YL, Peng BY, Deng WP, Chen TM, *et al.* Recurrent aphthous stomatitis may be a precursor or risk factor for specific cancers: A case-control frequency-matched study. Cancer Med. 2018[citado 2 may 2019];7(8):4104–4114. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.1685>
8. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis e Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J Formos Med Assoc. 2018[citado 2 may 2018];118(9):1279-1289. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0929664618307435?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0929664618307435%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
9. Tecco S, Sciara S, Pantaleo G, Nota A, Visone A, Germani S, *et al.* The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. BMC Pediatr. 2018[citado 2 may 2018]; 18(1):136. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1094-y>
10. Serpa Romero X, Guarín Rodríguez P. Estomatitis aftosa recurrente: reporte de un caso. Duazary. 2016[citado 2 may 2018]; 13 (2). Disponible en: <http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1722>

11. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtıl R, *et al.* Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: The highest prevalence in Turkey. *Balkan Med J.* 2016[citado 2 may 2018];33(4):390-395. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001815>
12. Rodríguez Archilla A, Raissouni T. Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Gac Med México.* 2018[citado 2 may 2018];154(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79100>
13. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* 2019[citado 2 may 2018]; 11(2): 47–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6646898/pdf/br-11-02-0047.pdf>
14. Rose Edgar N, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017[citado 2 may 2018]; 10 (3):26-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367879>
15. Jesija JS, Gopal S, Skiel HP. Recurrent Aphthous Stomatitis: An Assessment of Antioxidant Levels in Plasma and Saliva. *J Clin Diagn Res.* 2017[citado 2 may 2018];11(9):64-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713858>
16. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, AlAizari NA. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health.* 2015[citado 2 may 2018]; 7(5):74-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441245>
17. Najafi S, Yousefi H, Mohammadzadeh M, Bidoki AZ, Farhadi E, Rezaei N. Interleukin-2, Interferon-gamma Gene Polymorphisms in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Prague Med Rep.* 2017[citado 2 may 2018]; 118 (2–3): 81–86. Disponible en: <https://pmr.lf1.cuni.cz/118/2/0081/>

18. Lin KC, Tsai LL, Ko EC, Sheng-Po Yuan K, Wu SY. Comorbidity profiles among patients with recurrent aphthous stomatitis: A case — control study. J Formos Med Assoc. 2018[citado 2 may 2018];118(3):664-670. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S092966461830617X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS092966461830617X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
19. Cavalieri Gomes C, Santiago Gomez R, Zina LG, Amaral FR. Estomatitis aftosa recidivante y *Helicobacter pylori*. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 2016[citado 2 may 2018]; 21 (4): 213-218. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5637110>
20. Bao ZX, Shi J, Yang XW, Liu LX. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018[citado 2 may 2018];23 (2):161-167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911348/>
21. Bahramian A, Falsafi P, Abbasi T, Ghanizadeh M, Abedini M, Kavoosi F, *et al.* Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. J Dent (Shiraz). 2018; 19(4): 295–300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338692>
22. Du Q, Ni S, Fu Y, Liu S. Analysis of Dietary Related Factors of Recurrent Aphthous Stomatitis among College Students. Evid Based Complement Alternat Med. 2018[citado 2 may 2018]; 2018: 2907812. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848137/?report=reader>
23. Hernández Cuétara L, González Argote J, García Quiñones TJ, Ulloa Chávez O. Papel del estomatólogo en el abordaje terapéutico de la aftosis en la Enfermedad de Behçet. Rev Cubana Reumatol. 2019[citado 2 may 2018];21 (1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962019000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

24. Alfonso Valdés ME. Síndrome de Behcet. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 20 sep 2019];32(3). Disponible en:

<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/425>

25. Zhang Z, Zhang Q, Xue Y, Chen G, Wu Z, Fang H. Serum levels of total antioxidant status, nitric oxide and nitric oxide synthase in minor recurrent aphthous stomatitis patients. Medicine (Baltimore). 2019[citado 2 may 2018]; 98(3): 14039. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370179>

26. Cardoso JA, Dos Santos Junior AA, Nunes ML, de Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary Alpha-Amylase Enzyme, Psychological Disorders, and Life Quality in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. Int J Dentis. 2017[citado 2 may 2018];2017. Disponible en:

<https://doi.org/10.1155/2017/5269856>

27. Dhopte A, Naidu G, Singh-Makkad R, Nagi R, Bagde H, Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. J Clin Exp Dent. 2018[citado 2 may 2018]; 10(11):1109-1114. Disponible en:

<http://www.medicinaoral.com/odo/volumenes/v10i11/jcedv10i11p1109.pdf>

28. Polat C, Düzer S, Ayyıldız H, Seç S, Aksoy N, Sakallıoğlu Ö, *et al.* Association Between Anxiety, Depression, and Salivary Cortisol Levels in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018[citado 2 may 2018]; 56(3): 166-169. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177496>

29. Ajmal M, Ibrahim L, Mohammed N, Al-Qarni H. Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia. Clujul Med. 2018[citado 2 may 2018]; 91(2):216-221. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958988/?report=reader>

30. Chaudhuri K, Nair KK, Ashok L. Salivary levels of TNF- $\alpha$  in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2018[citado 2 may 2019]; 12(1):45-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928473/?report=classic>
31. Han M, Fang H, Li QL, Cao Y, Xia R, Zhang ZH. Effectiveness of Laser Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review. Scientifica.2016 [citado 2 may 2018];2016 .Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9062430>
32. Schemel Suárez M, López López J, Chimenos Küstner E. Úlceras orales: diagnóstico diferencial y tratamiento. Med Clin. 2015[citado 2 may 2018];145(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.017>