

BID. T 4843

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA DE VALÈNCIA



En el día de hoy se ha procedido a la lectura de la tesis titulada:

ESTUDIO CLÍNICO Y QUÍMICO DE LA EPIDEMIOLOGÍA

APTOJA RESUMIENDO ANALISIS DE 71 CASOS.

de D. YOLANDA JIMENEZ SORIANO

que ha obtenido la calificación de APTO CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

Firmado El Presidente del Tribunal, Dr. D. ANTONIO BASCONEJ MARTINEZ

El Secretario, Dr. D. ANGELES HILIAN MASANA

El Vocal Dr. D. JORGE BASTERRA ALEGRIA

El Vocal Dr. D. FRANCISCO I BERNABEU BOVAT

El Vocal Dr. D. GERMAN ESPARTEA COMET

Valencia 7 de JUNIO de 1995

El Presidente

El Secretario del Tribunal

El Vocal

El Vocal

El Vocal

Firma del Alumno

~~F. 1347~~
BID T 4843

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
UNIDAD DOCENTE MEDICO-QUIRURGICA

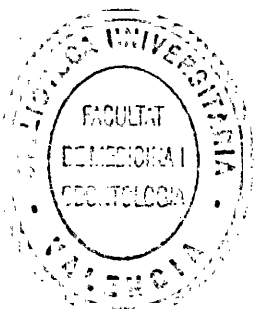
Tesis doctoral

**ESTUDIO CLINICO Y HEMATOLOGICO DE
LA ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE.
ANALISIS DE 71 CASOS**

Memoria presentada por

YOLANDA JIMENEZ SORIANO

para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.



Valencia 1995

D. 1004659

R-62.056

UMI Number: U602947

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602947

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

D. 1004659
L. 1245625



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia
Departament d'Estomatologia

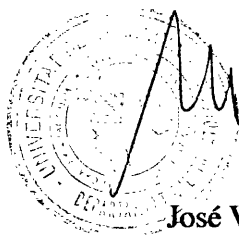
José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal y Director del Departamento de Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de València

y

Dña. Esperanza Jordá Cuevas, Profesora Titular de Dermatología de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICAMOS que la presente Tesis de Doctorado original de **Yolanda Jiménez Soriano**, titulada "**Estudio Clínico y Hematológico de la Estomatitis Aftosa Recidivante. Análisis de 71 casos**", ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Valencia, Mayo de 1995.



José Vte. Bagán Sebastián

Esperanza Jordá Cuevas

2018年12月31日，本公司应收账款账面余额为1,000,000.00元，坏账准备为100,000.00元，计提比例为10%。

2019年12月31日，本公司应收账款账面余额为1,200,000.00元，坏账准备为120,000.00元，计提比例为10%。

2020年12月31日，本公司应收账款账面余额为1,500,000.00元，坏账准备为150,000.00元，计提比例为10%。

2021年12月31日，本公司应收账款账面余额为1,800,000.00元，坏账准备为180,000.00元，计提比例为10%。

2022年12月31日

2023年12月31日

*A mi familia
Quincho, Yolanda y Félix.*

*A mis padres, Antonio y Marisa,
por su ejemplo y cariño.*

*A mi maestro,
el profesor D. José Vicente Bagán,
al que debo todos mis conocimientos
en medicina oral.*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. José Vicente Bagán Sebastián, director de esta tesis, que con su saber científico y categoría humana ha sido la guía para poder realizarla.

A la Doctora Esperanza Jordá y al departamento de Dermatología del Hospital Clínico Universitario, que por su colaboración se ha hecho posible la realización de toda la analítica de los pacientes.

A los doctores y amigos M^a Angeles Milian y José M^a Sánchis por su ayuda incondicional siempre que la he necesitado.

A las doctoras Lorena Alapont y Carmen Gavaldá, porque de ellas he aprendido a trabajar en equipo.

A todo el personal auxiliar y de enfermería de la Unidad Docente Médico-Quirúrgica, que con su dedicación y ayuda han facilitado mi trabajo.

A los doctores, doctoras, personal auxiliar y de enfermería del Servicio de Estomatología de Hospital General Universitario, que día a día me han sabido apoyar.

INDICE

INTRODUCCION

Introducción.	1
-----------------------	---

REVISION BIBLIOGRAFICA

Recuerdo histórico y concepto.	3
Epidemiología.	6
Etiología.	11
Patogenia	41
Clínica.	60
Pruebas de laboratorio.	70
Anatomía patológica	75
Tratamiento	80

OBJETIVOS

Objetivos	89
---------------------	----

MATERIAL Y METODOS

Pacientes y materiales.	90
Metodología.	92
Protocolos.	105

RESULTADOS

Resultados descriptivos.	112
----------------------------------	-----

Comparación analítica entre el grupo de aftas y el grupo control.	130
------------------------------------------------------------------------------	-----

Resultados analíticos dentro del grupo de aftas.	142
-------------------------------------------------------------	-----

Tablas y figuras.214
DISCUSION	
De los resultados descriptivos.233
De la comparación analítica entre el grupo de aftas y el grupo control.251
De los resultados analíticos dentro del grupo de aftas255
CONCLUSIONES	
Conclusiones.266
BIBLIOGRAFIA	
Bibliografía.268
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	
Indice de tablas y figuras.298

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La estomatitis aftosa recidivante, es una enfermedad caracterizada por la aparición de úlceras inicialmente necróticas, de distinto tamaño, número y localización, aunque siempre en mucosa (oral y genital), existiendo varios patrones clínicos. Cursa en forma de brotes, siendo el intervalo entre ellos muy variables, dependiendo de cada paciente y con una evolución crónica y autolimitada en la mayoría de los casos.

Las úlceras se caracterizan por ser una pérdida de sustancia aguda, dolorosa, inicialmente necrótica, y como hemos mencionado anteriormente recidivante (1).

Son lesiones de la mucosa oral muy comunes ya que afectan de un 10 a un 20 % de la población (2).

Su etiología no está clarificada todavía; en cuanto a su patogenia partimos de la base, por la gran cantidad de evidencias acumuladas, que existe un problema de fondo que da una susceptibilidad al paciente para adquirir esta enfermedad. Ese problema de fondo parece ser de tipo inmunitario y genético, y aparte de esta susceptibilidad se pueden encontrar, en algunos pacientes, unos factores desencadenantes tanto de tipo local, como general que precipitan su aparición.

La clasificación más extendida es aquella que divide las aftas en base a su tamaño, distinguiendo las formas menores, mayores y las aftas herpetiformes (3).

Otra clasificación es atendiendo a la frecuencia de aparición de los brotes, distinguimos las aftas tipo I; cuando los

brotos aparecen separados por períodos de tres meses o más, tipo II: cuando los brotes aparecen separados por períodos de uno a tres meses y tipo III: cuando los brotes se manifiestan de manera continua, sin existir prácticamente intervalos libres de lesiones (4).

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico, ya que tanto la citología como la histología lo único que nos sirven es para confirmarnos que estamos ante la presencia de una úlcera inespecífica, a la vez que nos descartan cualquier otro proceso patológico.

No existe un tratamiento enteramente satisfactorio para esta entidad, habiendo sido utilizados múltiples fármacos con resultados a veces contradictorios entre los diferentes investigadores. En la actualidad los esteroides locales o generales siguen siendo el tratamiento más efectivo, aunque tenemos que buscar otras alternativas terapéuticas para controlar mejor los brotes y evitar las recidivas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

I. Recuerdo histórico y concepto.

II. Epidemiología

III. Etiología

IV. Patogénia

V. Clínica

VI. Pruebas de laboratorio

VII. Anatomía patológica

VIII. Tratamiento

RECUERDO HISTORICO Y CONCEPTO.

La Estomatitis aftosa recidivante (EAR) es una entidad clínica que afecta al hombre y cuya lesión elemental es el afta. Vamos primero a hacer un breve recuerdo histórico y definición de esta lesión para pasar luego a describir las características de la misma.

El término de afta deriva del latín "*aphtha*" y éste a su vez del griego "*áphtai*" significando arder o quemar, de ahí que clásicamente se haya empleado para designar las pequeñas lesiones bucales, que producen una sensación dolorosa urente similar a una quemadura.

Parece ser que fue Hipócrates (460-370 A.C.) el primero que lo utilizó para designar probablemente diversas ulceraciones en la cavidad oral. Posteriormente, en su tratado de enfermedades y operaciones quirúrgicas de la boca (1778) Jourdain-Berchillet habla sobre aftas en detalle, pero está claramente describiendo casos de "*thrush*".

La primera descripción clínica válida, ya no de la lesión, sino de las recurrencias de la enfermedad la realiza en 1898 Mikulicz y Kümmel. Sibley proporciona la primera descripción de la EAR en lengua Inglesa que fue publicada en el British Medical Journal en 1899. Ambas correspondían a las aftas menores pero fueron denominadas como "úlceras neuróticas" (2).

En la actualidad se define como una pérdida de sustancia de la mucosa (oral, o genital) aguda, dolorosa, inicialmente necrótica, y recidivante (1) .

Si denominamos afta a la lesión elemental, el término aftosis o bien el término estomatitis aftosa recidivante (EAR) hace mención al proceso patológico de mayor o menor intensidad que cursa con aftas (6).

Los distintos autores la definen como una entidad clínica que afecta exclusivamente al hombre, ya que por el momento no se ha podido reproducir en animales de experimentación (7). Caracterizada por la aparición de estas aftas o pérdida de sustancia aguda, dolorosa, inicialmente necrótica y recidivante de localización

exclusiva en mucosas. Se manifiesta por brotes, apareciendo los episodios o bien de manera esporádica, o pueden ocurrir con tal frecuencia que los pacientes tengan lesiones continuamente.

Afecta sobre todo a las mucosas de revestimiento, aunque también puede afectarse mucosa masticatoria, pero con menor frecuencia. Las lesiones orales suelen persistir de una a tres semanas o incluso más, dependiendo del tamaño, localización y características individuales del paciente.

Todos apuntan que es la lesión oral ulcerativa más frecuente en boca. Suele iniciarse en la segunda década de la vida, la EAR es una enfermedad típica de los jóvenes adultos, con una tendencia familiar y una predilección por el sexo femenino. La evolución natural de la enfermedad tiende hacia la disminución de la frecuencia y severidad con la edad (2).

La gran cantidad de sinónimos de la enfermedad enfatiza la ausencia de conocimientos sobre la naturaleza y la variación de esta. Una de las primeras denominaciones utilizada por gran cantidad de autores es la de "canker sores" o úlcera dolorosa, úlcera inflamada; estomatitis vesicular; estomatitis maculofibrinosa; úlcera dispéptica; úlcera aftosa habitual solitaria; afta de Mikulicz; periadenitis mucosa necrótica recurrente; úlcera neurótica de la mucosa oral (Sibley); úlcera necrótica de la mucosa oral; Behçet fragmentario; (RAS) estomatitis aftosa recidivante; (RAU) úlcera aftosa recidivante; (ROU) úlcera oral recurrente, es importante hacer constar que existen varias causas de úlceras orales recurrentes, por lo tanto este término también quedada inapropiado; desde los trabajos de Merchant 1984 (8), Rennie 1985 (9), y Scully en 1989 (10) parece ser aceptada ya definitivamente la denominación de Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR o RAS "Recurrent Aphthous Stomatitis") para una afección clínica que afecta a la mucosa oral, su lesión elemental es el afta, y una de las características fundamentales es su recurrencia.

También los distintos tipos de aftas han recibido diferentes denominaciones con el paso del tiempo. En 1958 Truelove y Morris-Owen aplicaron el término de úlceras orales recurrentes a dos variedades denominadas; úlceras aftosas menores (aftas recurrentes de Mikulicz y Kummel 1898) y úlceras aftosas mayores

(periadenitis mucosa necrótica recurrente de Sutton 1911). Posteriormente Lehner en 1968 y Cooke en 1960 introducen otra variedad clínica dentro de esta entidad denominándolas úlceras herpetiformes (Cooke 1960 y Lehner en 1968) (3, 4).

Es frecuente encontrar dentro de la literatura médica referencias al termino de afta y sus derivados, aftoide, enfermedad aftosa, fiebre aftosa, etc. que inducen al error. Podemos encontrar referencias escritas de "afta de Bednar" refiriéndose a las ulceraciones superficiales y bilaterales que pueden presentar los lactantes en el paladar debido a la presión del pezón sobre este durante la lactancia.

También se denominan aftas de Riga-Frede a las lesiones ulceradas traumáticas que se producen en el frenillo lingual de los lactantes debido a la erupción de los incisivos inferiores (11).

Con el nombre de polipatía aftoide de Pospischill-Feyrter se conoce una variante de la primoinfección herpética que cursa con lesiones vesículo necróticas en la cavidad oral, orofaringe, esófago, genitales externos y punta de los dedos. Suele afectar a lactantes y niños pequeños en malas condiciones físicas tras una tosferina, sarampión, varicela, o escarlatina (11).

Otro de los términos utilizados es el de fiebre aftosa para referirse a la infección por virus Cocksackie (principalmente el A-16) de carácter epidémico y que afecta a profesionales en contacto con ganado bovino, lanar y porcino, Se trata de lesiones vesiculares, pequeñas, que tienden a la confluencia y a la necrosis (OMS).

La asociación de úlceras orales recurrentes y lesiones similares en otra parte del cuerpo ha sido descrito frecuentemente. En 1895 Neumann propuso el término "aftosis" para asociar lesiones pseudomenbranosas, dolorosas, de la mucosa orogenital. En 1918 Strandberg describió a pacientes con ulceraciones escrotales concomitantes. Fordyce en 1920 y Ravell en 1932 describieron a pacientes con ulceraciones en boca y en genitales externos. Hunt en 1934 describió la presencia de lesiones en boca, genitales y piel, y Whitwell en 1934 reportó la participación conjunta de lesiones en boca, genitales, oftalmológicas y dermatológicas. En 1937 Behçet describió estos síntomas agrupándolos en la forma completa e

incompleta, desde entonces este complejo de síntomas ha sido afirmado por numerosos autores.

Como hemos visto tenemos el término de "afta" para designar la lesión, "aftosis" para el proceso patológico de la EAR, y por último hemos de hacer mención al término de "aftoide" que hace referencia a aquellas lesiones clínicamente indistinguibles de las aftas, pero que a diferencia de estas podemos determinar su etiología (1).

EPIDEMIOLOGIA

Ciertamente, es una de las afecciones orales más comunes y todos los autores coinciden en que la EAR es extraordinariamente frecuente en la población general, variando la cifras según se estudie el índice de incidencia (tasa de pacientes afectados en un determinado momento), siendo este cifrado por los estudios de Axel en el 2%, o la tasa de prevalencia (pacientes que padecen la enfermedad en el momento de estudio o que la han padecido) (12).

Muchos artículos han sido publicados sobre la prevalencia de la EAR, y en muchas ocasiones contradictorios, esto puede ser debido, a que estos estudios se han llevado acabo en poblaciones diferentes en varios aspectos y también según el criterio clínico utilizado.

Uno de los primeros trabajos sobre epidemiología de la EAR fue llevado a cabo en Gran Bretaña por Sircus en 1957 encontrando una prevalencia del 20% entre los pacientes de un Hospital General (2).

Ship en 1960, en Estados Unidos realizó estudios epidemiológicos sobre una población de estudiantes de escuelas profesionales obteniendo una mayor prevalencia que la determinada por Sircus, ya que la cifra en un 55%; con un 52% para los hombres, frente a un 57 % para las mujeres (13, 14, 15, 16, 17, 18).

En 1973 Donatsky estudia la prevalencia de la enfermedad en un grupo significativo de estudiantes de odontología Daneses cifrándola en un 56%, comentando que era alta, pero que no difería de la encontrada entre la población estudiante por Ship (18).

Shapiro en 1970 también da unas cifras altas referidas a la población de estudiantes, un 38% (111).

Axel realiza en el año 1975 un estudio preliminar sobre la población sueca mayores de 14 años para determinar igualmente en ellos la prevalencia de la EAR. Los resultados obtenidos la cifran en un 21 %, similar por lo tanto a la obtenida por Sircus (19).

Posteriormente, el mismo autor, en el año 1985, también en un estudio sobre adultos Suecos de 15 años o más, encontró una incidencia de la EAR en un año del 2% (12). Los adultos estudiados pertenecían a zonas urbanas, suburbanas, y rurales de Suecia, es decir, no pertenecían a un nivel socioeconómico determinado, ni a un tipo concreto de población. Cuando la historia considerada sobre incidencia de la EAR fue de dos años, el índice de afectación subió al 17,7%.

Con esto vamos viendo que los estudios epidemiológicos sobre la EAR han sido realizados en distintos grupos de población, variando tanto en cuanto a la localización geográfica, como en cuanto al nivel socioeconómico de la población estudiada, siendo ambos factores, según los autores anteriores, influyentes en la determinación de las tasas, tanto de incidencia, como de prevalencia.

Según Ship (14), la evidencia indica que la enfermedad varía ampliamente según las características demográficas de la población estudiada, sugiriendo que las más altas tasas las encuentra en los estudiantes profesionales de clase media y alta, las tasas intermedias han sido observadas en hospitales de clase media entre sus pacientes de consultas externas, y las tasas más bajas han sido referidas a hospitales de la beneficencia.

Estos datos de prevalencia se sitúan entre el rango más alto cifrado en un 60% correspondiente a las estudiantes de enfermería, y el más bajo cifrado en un 5% que corresponde a los pacientes masculinos de la beneficencia. Ambas cifras han sido reportadas de la misma institución por idénticos investigadores,

variando las características socioeconómicas de las muestras estudiadas.

Así, con la intención de explicar estas variaciones tan marcadas en las tasas de prevalencia, está la evidencia de que la expresión de la enfermedad se incrementan con el aumento de la clase social, así como también la severidad de la misma (9, 8,12, 15, 16, 20).

Esto quedó demostrado en la experiencia de Crivelli en 1988 en la que al investigar a 846 niños de dos escuelas de distinto nivel socioeconómico encontró una tasa de prevalencia de la EAR del 19% en la escuela de elevado nivel y una tasa del 2 % en la escuela de nivel inferior (21).

Miller (20) realizó un estudio retrospectivo de 12 años de duración (1958-1971) sobre una población estudiantil concluyendo, que las tasas totales de prevalencia de la enfermedad no sufrieron cambios importantes en este periodo de tiempo, y corrobora la hipótesis de que en los años de estudiante se presenta el mayor número y severidad de la EAR, afirmando que las características especiales de la forma de vida de los estudiantes favorece la expresión activa de la enfermedad entre las personas susceptibles.

En 1975 Embil estudia la prevalencia del herpes labial y úlceras aftosas entre jóvenes adultos de los cinco continentes. Tenemos que tener en cuenta que el inconveniente encontrado para la realización de este cuestionario internacional puede ser la mala interpretación debido a variaciones del lenguaje o culturales, y además que los datos de la EAR pueden ser menos fiables porque otras lesiones orales pueden ser confundidas con estas úlceras (22).

Los resultados de este estudio apoyan la observación de Ship y col. de que la EAR es más común en el norte de América que en en Inglaterra o en Europa, frente a los de Sircus que se llevaron a cabo en Gran Bretaña. Sin embargo, no son comparables los resultados de ambos trabajos, ya que se está observando por una parte estudiantes sanitarios del norte de América, y por otra parte pacientes de un Hospital Universitario General en Inglaterra, y esto puede llevar consigo variaciones en la edad, profesión y estatus socioeconómico de la muestra estudiada.

En el trabajo de Embil todos fueron estudiantes de similar edad y profesión pero de distinta nacionalidad, y las diferencias entre el norte de América (69%) y / Europa (36%) son de nuevo evidentes. Fue Africa la que presentó la menor prevalencia de todos los continentes (30%).

Siguiendo con los estudios Fahmy en 1976 (23) realizó un trabajo para determinar la prevalencia de la EAR en los últimos 5 años en la población de Kuwait refiriéndola como tasa media en un 27%. Agrupando la muestra por comunidades observó que los árabes no kuwaities presentaron una tasa del 36% mientras que en los kuwaities fue del 22%, con la particularidad de que la prevalencia entre la población Beduina, que son los árabes que siguen manteniendo su vida en el desierto, fue solo del 5%.

Este autor explica la diferencia encontrada en las tasas, por la distinta influencia de factores ambientales como son el estrés de una vida altamente competitiva, la tradición social de consanguinidad, la obligación social de mantener el hombre la familia, y la comida altamente alergénica.

Con todo esto vemos que la tasa de prevalencia se ve influenciada con el nivel socioeconómico de la población estudiada, la localización geográfica de la muestra, ciertos factores ambientales, y también, siendo aceptado por todos los autores, por factores genéticos.

Los estudios de Ship (17) indican claramente una prevalencia incrementada en los hijos de padres con EAR. Indicaron que la posibilidad de que un hijo tuviera la EAR se eleva al 90% si ambos padres la padecían frente al 20% si ninguno de ellos la tenía.

Miller (20) habla de un 67% de posibilidades de padecerla cuando ambos cónyuges están afectados, un 52% cuando solo está afectada la madre, un 34% cuando está afecto el padre, y un 9% si ninguno de los cónyuges la padece.

Por último tenemos que mencionar que es una enfermedad que tiene una tasa de incidencia y de prevalencia diferente según el sexo, siendo esta mayor en la mujer que en el hombre, estando aceptado por la mayoría de los autores.

Respecto a la evolución natural de la EAR, en el estudio retrospectivo que hemos mencionado anteriormente de Miller en 1977 sobre una población de estudiantes profesionales de Filadelfia en un periodo de tiempo de 12 años, reveló casos de remisión completa, y casos nuevos, aunque la tendencia general fue una disminución de la incidencia de la enfermedad y de la severidad de los brotes, relacionándola los autores con el abandono de la vida de estudiante (20).

Ya Sircus en 1957 (2) indicó en su estudio que aproximadamente dos de tres pacientes con EAR entraba en remisión completa en un periodo de 15 años, mientras el restante continuaba teniendo lesiones en un periodo superior a los 40 años.

En 1968 Lehner (3) determina la evolución natural de la enfermedad pero haciendo distinción según el tipo de aftas que presenta el paciente, así apunta que la mayoría de los pacientes con úlceras aftosas menores entran en remisión en un periodo de 15 años, al contrario de los presentan úlceras aftosas mayores donde al menos dos de tres pacientes presentan actividad por más de 15 años. En cuanto a los pacientes con úlceras tipo herpetiformes, un 40% tienen actividad durante menos de 5 años, un 30% la tienen en un periodo de 6 a 15 años, y el restante 30% durante más de 15 años.

Finalmente un estudio realizado por Ship en 1960 analizó la prevalencia de la EAR en tres grupos religiosos de población estudiantil: protestantes, católicos, y judíos. Los resultados reflejaron una mayor prevalencia entre los protestantes con respecto a los otros dos grupos, cuyas diferencias no fueron significativas entre ellos (14).

ETIOLOGIA

I_ LESIONES AFTOSAS SECUNDARIAS A DISTINTAS ENFERMEDADES

II_ FACTORES PREDISPONENTES O PRECIPITANTES DE ORIGEN SISTEMICO

III_ FACTORES PREDISPONENTES O PRECIPITANTES DE ORIGEN LOCAL

IV_ COMPONENTE GENETICO

I _ LESIONES AFTOSAS SECUNDARIAS A DISTINTAS ENFERMEDADES.

Antes de entrar en los distintos puntos de la etiología tenemos que diferenciar aquellas lesiones aftosas que más que primarias o idiopáticas son secundarias a distintas enfermedades, y aunque la lesión clínica en boca es semejante o idéntica a la aparecida en la EAR está asociada en todo momento a una sintomatología general o características especiales de una enfermedad base subyacente.

Así empezamos por el **síndrome de Behçet** que es una enfermedad orgánica, multisistémica, caracterizada por remisiones y exacerbaciones de duración impredecible, que afecta principalmente a varones de edades comprendidas entre 10-40 años, fundamentalmente de zonas mediterráneas.

Etiopatogénicamente sigue predominando la teoría vírica y más aún la teoría autoinmune, teniendo en cuenta la asociación de HLA con dicho síndrome (24).

Las lesiones histopatológicas comunes a todas las manifestaciones clínicas pueden traducirse en una vasculitis de vénulas y capilares de carácter inespecífico (25).

La clínica revela un polimorfismo multisistémico, basándose el diagnóstico fundamentalmente en ella. Cursa con ulceraciones orales recurrentes, en todo iguales a las de las EAR pero con una serie de manifestaciones sistémicas concomitantes (26, 27, 28).

Desde el año 1985 y según el grupo de estudios de dicho síndrome reunido en Londres existen unos criterios diagnósticos. Se requiere para su diagnóstico la presencia de úlceras orales recurrentes (mayores, menores, o herpetiformes, con recurrencias de al menos 3 veces en un periodo de 12 meses) y además 2 de las siguientes lesiones;

- ulceración genital recurrente
- lesión ocular (uveitis anterior, uveitis posterior, células inflamatorias en el vítreo, vasculitis retiniana)
- lesiones en piel (eritema nudoso, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulares, nódulos acneiformes en pacientes postadolescentes sin tratamiento con corticoides)
- patergia positiva, o test cutáneo positivo (formación de pústula a las 24-48 h. después de una punción con aguja estéril).

Junto con estas lesiones existe una gran lista de alteraciones clínicamente importantes pero se consideran que no existen con la suficiente frecuencia para ser incluidas dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad, como son las lesiones articulares (artritis, artrosis), lesiones cardiovasculares, neurológicas o musculares, gastrointestinales y renales (29,30).

Hay autores como Griffin o Lehner y cols. que piensan, que tanto la EAR como el síndrome de Behçet están dentro del mismo espectro de enfermedad, sostenido por hechos como el que los pacientes con EAR comparten con pacientes de tipo mucocutáneo de Behçet una frecuencia significativamente elevada de antígeno de histocompatibilidad HLA-B12 (31, 25).

Por el contrario, otros autores como Fine, Ozbakir y cols. piensan que son dos entidades diferentes y que no comparten los

mismos antígenos de histocompatibilidad, siendo más frecuente el HLA-B5 en el Behçet y el HLA-DR4 en la EAR (32, 142).

El **síndrome de Sweet** caracterizado por fiebre, leucocitosis, placas eritematosas dolorosas, e infiltrado dérmico de neutrófilos. De acuerdo con la literatura varios pacientes con dicho síndrome presentaron ulceraciones orales, pero más que relacionadas con la EAR parecen estar relacionadas con la enfermedad de Behçet, además ambas tienen una alta incidencia de asociación, y la única diferenciación clara entre ellas parece establecerse con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) (33).

El **síndrome de Reiter** es una enfermedad de etiología desconocida y que se caracteriza por la triada uretritis, artritis y conjuntivitis. Representa la mayoría de las uretritis no gonocócicas y en ocasiones se adquiere por contagio sexual. También cursa con lesiones orales que semejan úlceras aftosas, aunque la mayoría de las veces aparecen como pápulas indoloras de color rojo, granulares, o incluso vesiculares en mucosa bucal, labial, y encía (34, 35).

El síndrome denominado de **Magic** constituido por ulceraciones orales, genitales, e inflamación del cartílago (policondritis). Se discute si en realidad no es más que una forma clínica del síndrome de Behçet (36, 37).

En la **neutropenia cíclica** se ha encontrado una predisposición a las úlceras orales, las cuales aparecen en la mayoría de los casos, incluso pueden ser la única manifestación clínica en el 20% de estos pacientes, cuya enfermedad se caracteriza por una bajada cíclica en sangre de los leucocitos PMN neutrófilos en intervalos de 21 días. Además de estas úlceras orales, también tenemos la presencia de gingivitis, fiebre, dolor de garganta, infecciones recurrentes, infecciones cutáneas, dolores abdominales y diarrea. Es una enfermedad que usualmente se manifiesta en la infancia y es rara en adultos (38). El planteamiento, es que hay evidencia en estos pacientes que las úlceras orales son manifestaciones mayores, igual que en otros pacientes con defectos

de neutrófilos e inmunodeficiencias humorales, sin embargo no hay evidencia clara de inmunodeficiencia en la EAR (39, 40).

No solamente cuando los neutrófilos están disminuidos hay una tendencia a úlceras orales, sino también en un conjunto de enfermedades caracterizadas todas ellas por **disfunción en los neutrófilos**. Así tenemos enfermedades, cuya alteración recae en un defecto celular de la quimiotaxis, como son por ejemplo el síndrome de Job y el síndrome de Chediack-Higashi. Enfermedad crónica granulomatosa en la que vemos que está disminuida la actividad microbicida intraleucocitaria. Deficiencia específica de granulocitos neutrófilos, eritema elevatumdiutum y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos sin clasificar. Este estudio realizado por Charon 1985 (41), junto con el anterior realizado por Scully en 1982 (39) llevaron a la conclusión, de que la normal función de los neutrófilos es un mecanismo esencial en la protección contra las úlceras orales. Los niños con desordenes primarios en la función de los neutrófilos, comunmente tienen lesiones orales y entre las más frecuentes están las úlceras orales, las sinusitis recurrentes, las linfadenopatías cervicales y candidiasis orales (42).

Mientras que la mayoría de las causas primarias de neutropenia son raras en adultos, la inducida por drogas y la neutropenia autoinmune suelen ocurrir en personas de mediana edad y mayores. La neutropenia autoinmune ha sido asociada con una gran variedad de enfermedades autoinmunes particularmente el lupus eritematoso sistémico, aunque también se habla de otra forma idiopática. Porter en 1994 (42) reporta un caso cuya única manifestación fueron las úlceras orales.

Muy semejante a la neutropenia cíclica tenemos el **síndrome de fiebre periódica faringitis y estomatitis aftosa**, que se da en niños y se encontraba dentro de lo que Reiman denominó "fiebres periódicas" pero por sus características y benignidad se puede distinguir como una entidad clínica distinta. Las úlceras orales aparecen en la mayoría de los casos acompañando a la fiebre y a la faringitis, pero en algunos casos aparecen como síndrome prodrómico 24 horas antes de la aparición de la fiebre. Es

una enfermedad de etiología desconocida, de curso limitado, y que no responde a los antibióticos ni a los antiinflamatorios no esteroideos, solo se han podido abortar los ataques con prednisona (43).

Tenemos que detenernos en la asociación entre la EAR y **pacientes VIH positivos**. Todos los tipos de aftas orales han sido descritos en este grupo de población. Con las características de ser más severas y persistentes, involucrando otras áreas del tracto gastrointestinal, y en ocasiones no respondiendo a la terapia convencional, requiriendo incluso tratamiento con corticoides por vía sistémica (44, 46). Suelen predominar las aftas de tipo mayor sobre las menores y herpetiformes, hallándolas tanto en mucosa de revestimiento como queratinizada, y Muzyka en un estudio realizado en 1994 (45) evalúa la aparición de estas aftas como posible marcador del deterioro inmune en estos pacientes, ya que hallaron en todos ellos un conteo de CD4+ por debajo de 100 células/mm³, disminuyendo los CD4+ en mayor porcentaje en los pacientes con aftas mayores que en los seropositivos controles, por lo tanto postulan que las aftas mayores en personas infectadas con el virus VIH son sugestivas de supresión severa inmunológica, y puede servir como marcador de la progresión de la enfermedad. Tenemos que diferenciarlas de las ulceraciones orales asociadas a patógenos específicos, y a las producidas por las medicaciones específicas utilizadas en estos pacientes (Foscarnet, Interferón, ddC) (47).

También se han visto asociadas úlceras orales a ciertos trastornos nutricionales, tanto con como sin enfermedad gastrointestinal subyacente y en **enfermedades inflamatorias intestinales**, por ejemplo a enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerativa. En ambos casos, las úlceras orales son manifestaciones de estas enfermedades y los hallazgos histológicos sugieren una etiología común con las lesiones intestinales. Basu en 1975 (48) y Greenstein en 1976 cifran la frecuencia de aparición de estas ulceraciones orales en un 4% y un 9% en los pacientes con enfermedad de Crohn. También Basu en años posteriores, 1980 (49)

subraya la importancia de tales manifestaciones orales en estos procesos inflamatorios, ya que a través de su estudio por su fácil acceso a las mismas y su frecuencia se puede aclarar el mecanismo patológico subyacente, y recalca, que tales manifestaciones orales no son consecuencia de los déficits hemáticos que se producen en ellos, ya que no encuentra correlación con los mismos ni responden al tratamiento hemático (50) en contra de lo que en un principio pensaron otros autores (51). También se ha observado, que los pacientes con enfermedad activa tienen también mayor número de infecciones dentales y mayor frecuencia de lesiones en la mucosa oral, en comparación con los de enfermedad inactiva (52).

II_ FACTORES PREDISPONENTES O PRECIPITANTES DE ORIGEN SISTEMICO

Aparte de estas enfermedades en las cuales vemos la presencia de ulceraciones orales concomitantemente con la enfermedad subyacente, tenemos dentro de la estomatitis aftosa recidivante, unos factores sistémicos predisponentes o precipitantes que nos llevan a la aparición de brotes de lesiones.

Empezando por las **alteraciones hematológicas**, Hunter en 1900 (53) fue el primero en establecer que estos desordenes podrían afectar a la mucosa oral. Así, es conocido que las deficiencias de hierro, ácido fólico, o vit. B₁₂ causan atrofia de las papilas de la lengua, la cual puede aparecer roja y fisurada, y también una queilitis angular. Sin embargo, las úlceras orales están raramente asociadas con la deficiencia de estos factores, además, es difícil establecer si son debidas a la enfermedad subyacente a la deficiencia o simplemente a la deficiencia en sí misma.

Con respecto a esto se han realizado varios trabajos entre ellos el de Walker 1973 (54) relacionando la EAR y la anemia por déficit de vit.B₁₂, concluyendo primero que sí que existe una relación entre ambas y que las lesiones clínicas (atrofia papilar,

queilitis angular y úlceras aftosas) aparecen antes que las alteraciones de laboratorio, por lo que recomienda que se realice bianualmente a todos los pacientes con EAR una analítica incluyendo Hb, índices y frotis. Lo que no encuentra tan claro, es el mecanismo patogénico que relaciona el déficit de vit B12 con las aftas. El sugiere, apoyándose en la teoría autoinmune de Lhener, que uno de los factores que las desencadenan puede ser una alteración bioquímica intracelular producida por el defecto de cianocobalamina.

En 1975 Wray (55) establece una relación significativamente estadística entre la EAR y no solamente la deficiencia de vit. B12 sino también la de Ac.fólico y la de hierro (17% en un estudio previo y posteriormente lo cifró en un 14%). Una vez determinados los pacientes con déficit de estos parámetros los sometió a un estudio enterológico para buscar las causas de las mismas (algunos de sus pacientes fueron sometidos a biopsia yeyunal). Los resultados de su trabajo se basaron, no solo en los datos del laboratorio, sino en la espectacular respuesta de sus pacientes al tratamiento corrector de la deficiencia sobre todo en pacientes con déficit de vit. B12 y Ac.fólico, los pacientes con deficiencia de hierro mostraron una respuesta menos espectacular. Sugirió por lo tanto, un papel directo de estas deficiencias en la patogenia de la EAR, sin poderse demostrar el mecanismo que las implica, y recomendando someterlos a una analítica completa incluyendo Fe, Ac.fólico y vit. B12.

Hutcheon también en 1978 (56) realizó en Glasgow un estudio sobre pacientes con EAR Y sus resultados enfatizaron, que la analítica rutinaria (índices eritrocitarios y frotis de sangre) en la EAR es insuficiente, ya que solo detectaron 16 de los 45 pacientes con deficiencias hemáticas. Este autor también cifra en un 14% los pacientes con EAR que tienen una deficiencia hematológica subyacente. No encontró ninguna diferencia clínica entre las lesiones de ellos y los pacientes sin deficiencias hematológicas, solamente los que tenían una glositis y o queilitis angular junto con las aftas bucales eran mas sugerentes de presentarlas. Y al igual que

Wray en el trabajo anterior, con respecto a la respuesta a la terapia sustitutiva, esta era muy pobre en los pacientes con déficit de hierro y esto refleja la dificultad de reemplazar los almacenes de hierro por vía oral.

Ferguson (51) va mas allá, ya que no solo recomienda el análisis completo incluyendo estos tres parámetros, si no también la realización en todo paciente con EAR de una biopsia yeyunal por la alta incidencia de enf. celíaca que encuentra en ellos.

Field 1987 (57), realiza una valoración hematológica y clínica en un grupo de niños menores de 16 años, determinando hierro, vitamina B12 y ácido fólico incluso cuando las extensiones de sangre periférica eran normales. A los pacientes con estos test alterados, pensando en una posible malabsorción, les realizó biopsia yeyunal. Su trabajo concluye determinando que las alteraciones hematológicas no difieren de las halladas en otros grupos de edad. Recomienda la realización de las determinaciones hematológicas, pero hace hincapié en que no es suficiente justificación sus alteraciones para realizar una biopsia yeyunal, salvo en los casos en que también se acompaña de razones clínicas para sospechar malabsorción.

Con los estudios realizados hasta el momento, tenemos que estas deficiencias hemáticas si que tienen influencia en la aparición de lesiones orales, predominantemente queilitis y atrofia papilar aunque también existe asociación con las aftas orales. Lo que no parece ser es que exista un patrón característico de aftas bucales en los pacientes que presentan déficits hemáticos, ni que tampoco este relacionado con la edad.

Un punto de controversia entre los trabajos, es la analítica que se necesita pedir a los pacientes con aftas orales, para revelar la existencia de estos déficits.

Challacombe 1978 (58) declara que no es razón válida realizar el Ac.fólico o los niveles de vit.B12 en pacientes con EAR a

menos, que los índices sanguíneos sean anormales o a menos, que exista una historia de enf gastrointestinal o deficiencia alimentaria, ya que tras su estudio concluye que la prevalencia de anemia en estos pacientes no es mayor que en la población general, por lo tanto la anemia no juega un papel importante en la patogenia de la EAR, sin embargo no rechaza la posibilidad de que la deficiencia de hierro o sideropenia en ausencia de anemia pueda jugar un papel, no así la deficiencia de B12 y ácido fólico por los datos obtenidos de su estudio. También se plantea si esta sideropenia es causa o consecuencia de la EAR, ya que encuentra una alta incidencia de la misma en otras enfermedades orales que cursan con úlceras, y por la correlación que existe entre la severidad de la úlcera y la sideropenia.

Olso en 1982 (59), en un intento de aclarar este punto, planteó de nuevo si era necesario o no estos análisis completos de manera rutinaria en los pacientes con EAR. Sus conclusiones vinieron a dar la razón a Challacombe apuntando, que un análisis completo de sangre con índices es suficiente para la mayoría de los pacientes con EAR, ya que no encontró una asociación significativa entre ellos y una malabsorción enteropática. Y afirmó que las alteraciones hematológicas son muy poco comunes en pacientes americanos con EAR (aunque tenemos que tener en cuenta, que la anemia perniciosa, que es la causa más común del déficit de vitamina B12, es un trastorno mucho más frecuente en Europa que en América).

Posteriormente en 1983 Tyldesley (60) realizó un nuevo estudio, cifrando la deficiencia de estos parámetros en un 20% en los pacientes con EAR. Presentó el balance entre el potencial de microcitosis como resultado de deficiencia de hierro y el potencial de macrocitosis resultado de una deficiencia de folato o vit.B12, indicando su relación, y afirmando que hay todavía un considerable rechazo en algunos grupos a llevar a cabo un análisis completo en individuos con niveles de Hb y extensión en sangre periférica aparentemente normal. Aquí también se determina que las lesiones orales pueden ocurrir en estadios tempranos de anormalidades

hematológicas así como en estadios tardíos. La situación se complica por el hecho de que muchos pacientes con anemias severas macrocitarias no han desarrollado cambios orales de ninguna clase, esto nos lleva a considerar a la Hb, VCM, o morfología eritrocitaria insuficientes como indicadores de tales deficiencias. También sometió a sus pacientes a biopsia yeyunal para determinar la frecuencia de alteraciones por celiacía (6,2%), pero recalando como Wray y Field, que a los pacientes con EAR no se les puede someter a una biopsia yeyunal de forma rutinaria a menos que presenten evidencia de malabsorción clínica o hematológica. También se planteó que para hacer una valoración del folato correcta se tenía que realizar dos determinaciones; la concentración de folato en células rojas, que mide las reservas de folato y no está influenciada por períodos cortos de deficiencias dietéticas, y la concentración de folato en suero que es un reservorio más lábil, rápidamente influenciado por cambios en la dieta, por lo tanto más sensible.

Resumiendo tenemos, que son más los autores que apoyan la iniciativa de realizar determinaciones sanguíneas de vit. B12, ácido fólico y hierro en estos pacientes, basándose en que una analítica rutinaria no detecta a todos aquellos, que sin presentar anemia, pueden tener bajos estos parámetros y mejorar mucho con el tratamiento corrector. Además indican, que las lesiones orales pueden aparecer antes de que las alteraciones en laboratorio de los índices sanguíneos rutinarios.

Los que no apoyan esta iniciativa, como hemos visto, lo hacen basándose en que no encuentran en estos pacientes una prevalencia de anemia, déficits de vit B12 y ácido fólico, mayor que en la población general.

De nuevo Challacombe en 1983 (61) introduce otro parámetro hematológico para detectar el hierro en pacientes con EAR, la concentración de ferritina sérica, ya que la considera un mejor indicador de las deficiencias de hierro porque nos está revelando los niveles de los depósitos del mismo en el organismo, además puede distinguir entre las deficiencias de hierro primarias y

secundarias. Los niveles de ferritina están influenciados por la edad y el sexo, ya que aumentan con la edad y fueron mas altos en hombres. Se halló una pobre correlación entre los niveles de ferritina, hierro sérico y la capacidad total de unión al hierro (se denomina así cuando toda la transferrina está saturada en una muestra de suero).

En este estudio se encontró reducidos los niveles de hierro por medio de la determinación de ferritina sérica en pacientes con; EAR, síndrome de Behçet u otras lesiones ulcerativas orales, no encontrando correlación entre la severidad de la ulceración y la deficiencia de hierro.

Como resultado de este estudio y otros previamente realizados parece probable que existan varios grupos de pacientes con EAR y deficiencia de hierro:

A-En una pequeña proporción de pacientes con EAR (menos del 5%) las lesiones orales serán secundarias a la deficiencia de hierro y la corrección de esta podrá llevar a la *remisión* de la úlcera. En estos casos las úlceras pueden ser consideradas como un signo de la deficiencia de hierro y pueden ser distinguidas de las úlceras clásicas de la EAR (pseudo-EAR).

B-Por otro lado, existe una proporción de casos de EAR en donde la corrección de la deficiencia de hierro lleva a una *mejoría* pero no a la remisión de las úlceras. En ellos la EAR ya presente será empeorada por la deficiencia, esto también sucede en pacientes con otro tipo de úlceras orales, como síndrome de Behçet, eritema multiforme, liquen plano erosivo.

Grupo A. Estomatitis Aftosa Recidivante « secundaria » a la deficiencia de hierro.

Grupo B. Estomatitis Aftosa Recidivante « empeorada » por la deficiencia de hierro.

Ambos grupos pueden ser distinguidos solo en base a la respuesta terapéutica y ambos pueden ser detectados por la prueba de ferritina sérica (déficit de ferritina).

C-El hierro sérico y el índice de saturación de la transferrina revelan un tercer grupo de pacientes con EAR que presentan sideropenia pero no presentan deficiencia de hierro. En este grupo no podemos esperar una respuesta clínica al tratamiento

con hierro y la sideropenia parece ser secundaria a la enfermedad y semejante a la aparecida en otras enfermedades crónicas.(déficit de hierro, índice de saturación transferrina normal o disminuido) (Prueba de ferritina sérica normal).

Grupo C. Sideropenia Secundaria a la enfermedad (EAR).

En el estudio realizado por Roy en 1986 (62) vuelve a afirmar que es necesario para la evaluación y el manejo de los pacientes con EAR una hematología completa incluyendo el hierro el ac.fólico y la Vit.B12, porque el reemplazamiento de la deficiencia o el tratamiento de la causa subyacente nos lleva a la remisión o al mejoramiento de los mismos, aunque tenemos que recordar que a pesar de que algunos remiten completamente y otros mejoran, estos déficits no los podemos considerar como la causa de la enfermedad ya que como hemos dicho no siempre los déficits van acompañados de úlceras orales, lo que sí pueden constituir es un factor desencadenante de las mismas en ciertos sujetos con una predisposición individual.

Porter en 1988 (63) con su estudio apoya estos resultados afirmando lo mismo, que es necesario un análisis hematológico completo para detectar los pacientes con EAR que presentan estados de deficiencia latentes.

Palopoli en 1990 (64) publica que una de las manifestaciones del déficit de vitamina B12 es la EAR. Aquí también se apunta que este déficit de Vit B12 puede ser agravado por la administración de colchicina en algunos pacientes mal diagnosticados de enfermedad de Behçet padeciendo en realidad una EAR, la cual mejora aparentemente al administrar la colchicina por actuar interrumpiendo la reacción inflamatoria (inhibe la quimiotaxis leucocitaria) pero exacerba el déficit de Vit. B12 simultáneamente por interferir su absorción.

Nolan en 1991 (65) valora en este grupo de pacientes las concentraciones sanguíneas de otros tres vitaminas, la vitamina B1, B2 y B6 (tiamina, rivo flavina y piridoxina) hallando deficiencias de una o más de ellas en un 28,2% de los pacientes considerándolo

por lo tanto, como un factor precipitante de la EAR. La terapia sustitutiva proporcionó en este grupo de pacientes una mejoría significativa. Concluyó recomendando la determinación de estas vitaminas en la analítica de los pacientes con EAR y su terapia sustitutiva. Si no es posible su cuantificación sanguínea, recomienda debido a la frecuencia de la deficiencia y a la ausencia de efectos secundarios de su tratamiento, administrarla empíricamente en todos los pacientes con EAR.

Las deficiencias hematológicas en la EAR se han relacionado en ocasiones, con enfermedades del intestino delgado, en especial la **enfermedad celíaca** y esteatorrea idiopática. Ya se observó hace 300 años la asociación de úlceras orales diarrea y pérdida de peso. Basándose en estas observaciones, Ferguson R. en 1975 (51) realizó un estudio sometiendo a pacientes con EAR a biopsia yeyunal con el objeto de estudiar la correlación entre ambas. Los resultados concluyeron determinando que el 24% de los estudiados presentaban alteraciones mucosas compatibles con enfermedad celiaca. Majorana en 1992 (66) estudia los pacientes con enfermedad celíaca y cifra en un 17% la presencia de EAR en asociación con los antígenos de histocompatibilidad DRw10, DRw1. Y como hemos mencionado anteriormente, Tyldesley la cifra en un 6,2%.

Esta incidencia tan alta hallada en los primeros estudios, discrepa mucho de la encontrada posteriormente por M.M Ferguson 1980 (67) y Wray en 1981 (68), los cuales encuentran una incidencia del 4%. Challacombe en 1978 (58) la cifra en 2 %. La razón de esta discrepancia no es aparente.

En conclusión, la prevalencia de la enfermedad celíaca es más alta en pacientes con EAR que en la población general, pero no es tan común como ciertos trabajos previos indicaban. Lo que sí que hay que tener en cuenta, es que muchos de estos pacientes no son detectados clínicamente, solo en los análisis hematológicos se han detectado niveles bajos de hemoglobina y de folatos. Esto llevó a Ferguson (51) a indicar que era conveniente realizar una biopsia yeyunal en todo paciente con EAR sin embargo todos los estudios posteriores han rechazado esta propuesta, así están los realizados

por Rose en 1978 (69) Walker 1980 (70), MM Ferguson (67), Wray (71) Y Field (57). Lo que si que apoyan es que hay que incorporar también la determinación de folatos, vit.B12 y hierro en todos los pacientes con EAR, y si se encuentran estos niveles deprimidos en sangre junto con manifestaciones clínicas de malabsorción, entonces es razonable realizar una biopsia yeyunal para descartar unas úlceras orales secundarias a una enfermedad celíaca.

Con el objeto de detectar los pacientes con enfermedad celíaca también se pensó en los anticuerpos reticulínicos, ya que la presencia de Ac circulantes anti reticulina o contra el tejido conectivo han sido documentados en varios trastornos, aunque son particularmente frecuentes en la enfermedad celíaca y en la dermatitis herpetiforme. Los Ac-reticulínicos más comunes pertenecen a la clase de IgG, pero estas son menos específicas que la IgA para la enfermedad celíaca. Sin embargo, después de varios estudios, están de acuerdo en que no parece ser un test útil para el diagnóstico de enfermedad celíaca en pacientes con EAR (72), (67).

También se ha visto que la EAR puede estar relacionada en algunos casos, con lo que se ha venido a llamar "**sensibilidad al gluten**" sin enfermedad celiaca. Son pacientes que no presentan lesión histológica de atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas e infiltrado celular inflamatorio, pero que responden a la retirada de gluten de sus dietas. Wray en 1981 (71) y Hay en 1984 (73) los cifran en su estudio en un 25%. Apoyando esto tenemos varios trabajos, (70), (71), (74). Tavarela 1987 (75) observa, que en la biopsia yeyunal de estos pacientes que presentan una mucosa de aspecto macroscópicamente normal, se encuentra un elevado contaje de linfocitos intraepiteliales que de alguna manera nos estarían indicando esta hipersensibilidad al gluten. O'Farrelly en 1991 y O'Mahoney (76) realizan un estudio con el propósito de identificar a estos pacientes sensibles al gluten, sin lesiones histológicas, que se beneficiarían de la retirada del gluten de sus dietas. Los determinaron por una respuesta humoral a una proteína purificada del trigo, la gliadina, mediante la detección de anticuerpos contra la alfa gliadina (AGA) concluyendo, que un 25%

de pacientes con EAR los cuales no tienen enfermedad celiaca, tenían úlceras orales sensibles al gluten y pueden ser identificados por esta determinación de Ac anti gliadina (AGA). Este trabajo apoya la teoría de que la proteína de trigo tiene significancia etiológica en la patogénesis de algunos casos de EAR y su retirada de la dieta es una terapia efectiva en estos casos (76).

En el intento de explicar estos hallazgos en los cuales la proteína del trigo causa lesiones fuera del intestino hay que mencionar también enfermedades como la dermatitis herpetiforme, la nefropatía por IgA e incluso algunos casos de esquizofrenia, que al igual que estas úlceras orales, presentan mucosa intestinal normal y mejoran con la retirada del gluten de sus dietas barajándose la hipótesis de disfunción intestinal con alteración de la permeabilidad de la misma que permite el desarrollo y depósitos de inmunocomplejos que según el lugar de depósito de los mismos determinan el tipo de enfermedad (76)(78).

Por lo tanto, se probó la retirada del gluten de las dietas de estos pacientes, e incluso se realizaron estudios a doble ciego para valorar su efecto (77) en pacientes con EAR tipo menor, concluyendo que no hallaron diferencias estadísticas entre las respuestas. Estos resultados no apoyan los estudios que reportan un beneficio de la retirada del gluten de la dieta en estos pacientes, y sugieren un simple y marcado efecto placebo a este hecho.

Igual que al gluten en otros trabajos se ha buscado **sensibilidad a otros alergenios alimentarios** como pueden ser proteínas de leche de vaca, colorantes y conservantes. Sin embargo, las investigaciones de alergias alimentarias son complicadas por la gran variedad de manifestaciones clínicas con las que pueden aparecer y la naturaleza subjetiva que a menudo toman, por lo que se requieren mayores estudios y más específicos para poder determinarlas e individualizarlas.

Se realizaron estudios para determinar sensibilidad, tanto al ácido cítrico, como a otros componentes como citrato potásico, ácido ascórbico, y ácido acético, no encontrando ninguna relación y concluyendo que el ácido cítrico fue un factor en ese

paciente, pero no puede ser considerado como un factor precipitante de la EAR (79).

También hay trabajos que apuntan la alta incidencia encontrada en pacientes con EAR de anticuerpos circulantes contra alimentos como la leche de vaca, proteínas y otros antígenos alimentarios. Aunque la opinión general es que estos anticuerpos están relacionados con el aumento de la permeabilidad a macromoléculas de la mucosa inflamada, y apoyado por el hecho de que pacientes con úlcera orales de varias causas pueden tener una mayor incidencia de anticuerpos alimentarios. (67, 80)

Lo que sí se ha observado, es que algunos pacientes con EAR, relacionan la instauración de úlceras con la exposición a ciertos alimentos, pero los estudios controlados no han podido demostrar un papel causal a pesar de que ciertos alimentos causan reacciones cutáneas positivas o causan dolor cuando se aplican tópicamente a la úlcera aftosa (80).

En 1991 Nolan (78), realiza un estudio en el que concluye, que si que existe una relación entre alergia alimentaria y la instauración de úlceras orales. Sin embargo, los métodos de identificar los particulares alergenos alimentarios a menudo no son específicos, por lo tanto sugiere que pacientes con EAR sin alteraciones hematológicas deberían someterse a un test del parche para identificar sus alergenos alimentarios y evitarlos.

Se han estudiado las reacciones de hipersensibilidad a otros antígenos exógenos como agentes potencialmente causales de la EAR, intentando demostrar una **mayor prevalencia de atopia** entre estos pacientes (81). Pero mientras algunos estudios (82) si que han observado una mayor prevalencia de atopia entre los pacientes con EAR, cifrando la incidencia en un 56% de los cuales un 18% podían asociar el desarrollo de la úlcera con la ingestión de alimentos específicos, otros no han hallado una correlación significativa (80) cifrando esta incidencia en un 30%, y confirmando la historia de alergia respiratoria de estos pacientes por un ensayo *in vitro* de la liberación de histamina, pero concluyen apuntando que este porcentaje es similar a la fracción de población general con alergias, por lo tanto no hubo evidencia de correlación entre atopia

y EAR. Esta relación negativa es confirmada también por otros autores (83), quienes además de no encontrar ningún efecto causal entre varios principios alimentarios y la aparición de la EAR, indica que aunque algunos pacientes relacionan las úlceras con la toma de varios alimentos, la naturaleza ácida o astringente de estos puede ser la causa de dicha aparición. Además la manipulación dietética no elimina completamente las úlceras en pacientes con EAR (80, 73).

También se ha estudiado dentro de los factores predisponentes de origen sistémico el **déficit de cinc**, no solamente por cuantificación analítica, sino también al mejorar clínicamente tras su administración oral. Merchant en 1977 (84) administra 660 mgr. al día de sulfato de cinc, observando que todos los pacientes con cifras séricas inferiores a 110 micro g/dl mejoran consiguiéndose una reducción en la frecuencia de los episodios del 50%, mientras que los que presentan cifras superiores a 110, solo mejoraron en un 37% de los casos.

Endre en 1991 también estudia un caso que presentaba EAR, déficit de cinc y CID (coagulación intravascular diseminada), corrigiéndose esta condición y desapareciendo las aftas tras la administración de 50 mgr de sulfato de cinc tres veces al día por tres meses (85).

Sin embargo Wray en 1982 realizó una prueba a doble ciego no encontrando ningún efecto terapéutico con la administración sistémica de 220 mg tres veces al día de sulfato de cinc. Tampoco encontró correlación entre el estado de cinc del paciente y la respuesta al tratamiento, por lo tanto concluye afirmando que la terapia empírica no parece muy aceptable en vista a la pobre respuesta y a la presencia de efectos secundarios (86).

También tenemos que mencionar a varios **agentes microbianos** que al inicio de los estudios fueron implicados como causa de la EAR aunque posteriormente aceptada la patogenia inmunológica, se les ha atribuido un posible papel en la inmunopatogénesis. Vamos a ver primero los de origen **bacteriano**.

Se han aislado distintos microorganismos de las lesiones aftosa de pacientes con EAR. Los principales son los *Streptococcus sanguis* prototipo 2A y el *Streptococcus sanguis* grupo H1. También el *Staphylococcus* oral coagulasa negativo y *Neisseria subflava* (87). Otros estudios (88, 89) mostraron que este microorganismo es encontrado comúnmente en sujetos normales.

Determinando las defensas del organismo frente a ellos por la inmunidad humoral, los estudios iniciales (87) hallaron, que los anticuerpos séricos contra el *Streptococcus sanguis* 2A y H1 aumentaban rápidamente y permanecían elevados en los pacientes con EAR en relación con los controles. Estudios posteriores, sin embargo determinaron que los títulos finales (endopoin titers) de IgG no aumentaban significativamente en relación con el período de actividad de la enfermedad, por lo tanto el papel de estos anticuerpos en la inmunopatogénesis no quedó clarificado (90).

También se estudió los títulos finales de los anticuerpos séricos IgG, IgM, contra antígenos de la mucosa oral humana adulta, encontrándose en discrepancia los resultados de las distintas investigaciones pero puede ser debida al pequeño número de pacientes estudiados y al análisis estadístico (91, 87, 92).

Los estudios sobre la inmunidad celular realizados por medio del test de migración leucocitaria, test de transformación blástica y test de inmunofluorescencia a doble capa contra estos microorganismos y antígenos de la mucosa oral humana del adulto dieron los siguientes resultados:

-Aumento significativo de la inhibición de la migración leucocitaria contra el *Streptococcus sanguis* prototipo 2A y contra la mucosa oral humana del adulto. Este aumento de la inhibición también está en relación con los períodos de actividad de la enfermedad (87). Resultados que apoyan otros obtenidos previamente *in vitro* (91, 92, 93, 94) y confirman que la inmunidad celular contra el *Streptococcus* y la autoinmunidad pueden estar involucradas en la patogénesis de la EAR.

-No encontraron positividad en el test de migración leucocitaria ni para la *N.subflava*, ni para el *Staphylococcus*.

-La respuesta del test de inhibición de migración leucocitaria contra el *Streptococcus* H1 no se encontró

significativamente aumentada en relación con la actividad de la enfermedad, sin embargo la distribución del índice de migración se muestra similar a la del *Streptococcus* 2A. Esto junto con el hallazgo de inmunoglobulinas elevado indica, que no está claro que la inmunidad Estreptocócica en la EAR sea específica contra el *Streptococcus* 2A.

-Otros trabajos (94, 89, 95) indican que cuando la inmunidad celular contra el *Streptococcus sanguis* es determinada por medio de la transformación linfocitaria (transformación blástica) no aparece alterada si la comparamos con los controles.

También tenemos que detenernos en los agentes **virales**, ya que desde hace mucho tiempo se ha tendido a buscar una etiología viral tanto para el BS como para la EAR. Actualmente se debate la existencia de un posible desencadenante viral sobre la base autoinmune de la enfermedad, es decir, no como agente etiológico, pero sí como participante de la patogénesis de la enfermedad (96).

Los distintos parámetros que apuntan a la existencia de una participación viral en la EAR son: las úlceras recurrentes, la infiltración linfocitaria, perivascular cuffing, auto-anticuerpos, cuerpos de inclusión, y enfermedades similares causadas en animales por agentes infecciosos (97, 98).

Dentro de los distintos agentes virales han sido varios los estudiados, así tenemos: virus del herpes simple tipo I y tipo II, adenovirus tipo I tipo II, citomegalovirus, virus varicela-zoster, Influenza tipo A y B, parainfluenza, virus respiratorio sincitial.

Dentro de los distintos tipos de EAR la mayor cantidad de resultados en esta relación los encontraron en el tipo herpetiforme, en comparación con la estomatitis aftosa tipo mayor o menor.

Existen una serie de estudios cuyos resultados apoyan esta existencia viral, como son:

-La detección de cuerpos de inclusión intranucleares en las úlceras herpetiformes (99, 98)

- La presencia de antígenos del adenovirus tipo I y del VHS en células y en linfocitos de las úlceras y de adenovirus en las lesiones (97)

-Además se han visto que en leucocitos de pacientes con EAR en una proporción significativa los antígenos del adenovirus tipo I y del VHS causaban transformación blástica.

-En algunos pacientes se han detectado Ac frente a VHS en suero tipo IgG en mayor concentración que en controles sanos.

-Relacionando la fase activa de la EAR y la fase no activa se detectaron anticuerpos específicos para varios virus encontrando solo diferencias según las fases en los anticuerpos para el VZV (100). El mismo autor, Pedersen en 1993, los detecta también para los Ac tipo IgM contra el citomegalovirus (101).

- En las células mononucleares circulantes de algunos pacientes con EAR se ha detectado el RNA complementario del VHS (104), Y el DNA-VHS-1 ha sido detectado por PCR en un 30% de los pacientes con EAR tipo mayor o herpetiforme (106) pudiendo por lo tanto estar implicado en las lesiones de algunos pacientes con EAR.

Además de estos estudios que implican el papel de un agente infeccioso en la etiopatogenia de la EAR también hay otros trabajos los cuales no detectaron la presencia de virus, por lo tanto no está todavía concluido la presencia de agentes virales en la etiopatogenia de la EAR ni el papel que estos jugarían.

Basan esta negación en los estudios que determinan:

- que la presencia del antígeno del adenovirus no es valida, por ser este un organismo omnipresente y no hallar anticuerpos contra el (99).

- Similarmente tampoco se observa respuesta humoral frente al influenza A o B y respiratorio sincitial.

- La presencia del Ac frente al VZV no necesariamente indican una relación causal, ya que el VZV puede reactivarse por una alteración en el balance de regulación inmunológica, presente también en los pacientes con EAR.

- Y la existencia de Ac frente al VHS es dudosa, ya que el virus no se ha podido cultivar desde muestras de las úlceras. Y hay autores que niegan la existencia del Ag de este virus en la lesión (105) (107) (108).

Como vemos los resultados a veces son contradictorios, debido en parte a que hay un gran número de variaciones técnicas para el aislamiento de los virus y que según la que utilizemos podremos obtener unos resultados positivos o negativos, además, la selección de pacientes es de primerísima importancia para realizar estos estudios. Junto con estas variaciones técnicas y de selección de pacientes, hay al menos tres mecanismos los cuales dificultan la demostración de la etiología viral:

1) la infección por virus puede ser un proceso inicial el cual conduzca a la ulceración, pero pueden no ser detectables cuando las lesiones clínicas aparezcan.

2) los virus pueden integrarse en el genoma de la célula huésped en la fase inicial y un estímulo externo podría actuar como desencadenante para la producción de antígenos virales, la respuesta inmune del huésped podría actuar contra estos antígenos y la lesión sería causada por el estado autoinmune final.

3) el virus puede no replicarse *in vitro* o en determinados animales. (102)(109)

Eglin y Lehner en 1982 (103), por medio de sondas de DNA viral marcadas radiactivamente usaron la técnica de hibridación *in situ* para detectar RNA complementario en células monoclonales en sangre periférica. Los resultados mostraron hibridación significativa de RNA a la sonda del DNA VHS-tipo I en los pacientes con EAR tipo menor pero no en los de tipo mayor. Esto sugiere que al menos parte del genoma del VHS está presente y transcrito en células mononucleares de sangre periférica, probablemente linfocitos. La inmunopatogénesis de esta enfermedad, por lo tanto, puede estar asociada con el VHS, pero aún quedan incógnitas que requieren más investigaciones.

Pedersen en 1993 después de analizar las lesiones inmunopatológicas en pacientes con EAR apoya la hipótesis de que las úlceras aftosas son causadas por reactivación de un virus latente perteneciente a la familia del Herpesviridae. La especie del virus responsable permanece sin embargo sin ser detectada (101).

También tenemos que hacer mención que algunas pacientes con EAR refieren la aparición de brotes en relación con el

ciclo menstrual. Sobre esto, se han realizado distintos estudios la mayoría de ellos basados en la observación de aparición de úlceras en la fase luteínica del ciclo menstrual y otros basados en las distintas respuestas obtenidas con el tratamiento hormonal, así tenemos:

Desde las primeras descripciones se observó, que las úlceras aparecían entre los 16 días que precedían a la menstruación, es decir, en el periodo premenstrual (2). Algunos autores hallan más marcada esta relación en las aftas tipo mayor. Este aumento en la fase postovulación de la aparición de úlceras, trasferido a las tablas del ciclo menstrual se ve que es paralelo a la eliminación urinaria de pregnadiol (110). Sin embargo, hay otros autores que no observan una relación (101) entre los episodios de aftas y algún intervalo específico del ciclo menstrual. Los que afirman que si que existe, están de acuerdo en que siempre aparecen estas en la fase luteínica del ciclo.

Otras observaciones que apoyan un factor endocrino en el desencadenamiento de las aftas, es la disminución notable de los brotes en los primeros meses del embarazo, así como la exacerbación de las mismas tras el parto.

Estudiando los cambios hormonales en relación con el ciclo menstrual, sabemos que para los estrógenos que tienen una secreción permanente durante todo el ciclo en la segunda fase del mismo se producen en cantidades mayores que en la primera o fase folicular y para la progesterona su secreción es intermitente produciéndose solo en la segunda fase del ciclo o fase luteínica (112).

Estas observaciones han llevado a distintas interpretaciones. Así tenemos los que afirman, que los cambios vistos en la mucosa oral en este estado son debidos a la actuación de la progesterona. Otros logran disminuir las úlceras con tratamiento estrogénico indicando que el inicio de la ulceración está asociado con la caída de estrógenos previa a la menstruación, a la vez la producción de progesterona fue inhibida por la terapia con estrógenos. También sabemos que con la reducción de estrógenos disminuye la cornificación de la mucosa y la hace más susceptible a la ulceración ante los traumatismos, por lo tanto se ha pensado que

estas hormonas pudieran afectar a la mucosa oral directamente, aunque no se han identificado receptores específicos en ella.

Ante esta posible influencia hormonal como desencadenante de las aftas se propuso el tratamiento de las mismas con hormonas sexuales. Ferguson en 1978 mostró que preparados *depot* de progesterona controlaban tales úlceras (113).

Misra en 1989 (114) no encontró mejoría con la progesterona oral y los trató con testosterona a bajas dosis ya que él había encontrado mejoría de otros síntomas premenstruales con este tratamiento y la respuesta fue buena mientras la concentración de testosterona permanecía por encima de lo normal. Previamente ya se habían utilizado andrógenos para el tratamiento de la EAR en 1972 por Papanayotou (115) administrando un preparado que contenía metandrostenolona y lisina el cual tiene poca acción androgénica e intensa acción anabólica, la lisina es un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas. El tratamiento fue basado en la teoría de que estos pacientes están bajo un estado catabólico y/o alguna alteración en la función de las glándulas sexuales, obteniendo unos resultados muy satisfactorios. Basándose en este estudio fue utilizado por Milton Hyman (116) otro andrógeno de las mismas características pero esta vez sin lisina, advirtiendo que hay que tener cuidado con sus efectos secundarios y no prolongar su uso durante mucho tiempo.

Un trabajo realizado por M.M. Ferguson en 1984 concluyó determinando que las aftas orales fueron más frecuentes en las mujeres que presentaban un ciclo menstrual regular, recalcando que el mecanismo por el cual las hormonas sexuales influyen en la aparición de las úlceras orales permanece aún sin aclarar. Como se sabe la EAR tiene una base inmunológica y los esteroides sexuales pueden influenciar en la inmunidad, tanto celular como humoral. Un receptor específico para la progesterona ha sido identificado en los leucocitos humanos y estas hormonas en concentraciones fisiológicas estimulan la producción de factor inhibidor de la migración leucocitaria y dan positivo el test de transformación linfocitaria (117).

También se ha relatado la influencia del **estres** como desencadenante de los brotes en pacientes con EAR. Pero cuando se han realizado estudios para comprobar dicha relación, no se han obtenido resultados estadísticamente significativos que pudieran apoyarla concluyendo que son necesarias más circunstancias estandarizadas para poder demostrar tal asociación (118).

Tampoco se ha podido demostrar ningún tipo de relación entre la aparición de brotes y la neurosis y depresión, pero se sabe que la boca está muy relacionada con el componente somático de las neurosis aunque es mas frecuente la manifestación de quemazón y gusto desagradable que la aparición de úlceras (117). Además apoya también este componente psicológico en el desencadenamiento de los brotes el hecho de que algunos pacientes mejoran cuando están sometidos a tratamiento con placebo, y se ha obtenido una respuesta positiva con hipnóticos demostrada por Craig en 1982.

III_ FACTORES PREDISPONENTES O PRECIPITANTES DE ORIGEN LOCAL

Junto a estos factores sistémicos precipitantes de la aparición de brotes en los pacientes con EAR, tenemos también que mencionar los de tipo local como son:

El traumatismo mecánico. Basándonos en las exploraciones clínicas, se observó que el trauma podía iniciar lesiones en pacientes con historia de EAR. Estas, son clínicamente indistinguibles de las lesiones aparecidas en los mismos de manera espontánea, excepto en el tamaño, ya que fueron generalmente mas pequeñas, y en que curaron más rápidamente (119, 120), por lo tanto parece probable que las úlceras puedan ocurrir como resultado de uno o más factores precipitantes superpuestos, en el límite del potencial recuperativo o defensivo de la mucosa.

También tenemos que mencionar un factor de tipo local, pero en este caso no precipitante, sino relacionado de manera inversa con la aparición de los brotes de aftas, es el **tabaco**. Se han realizado distintos estudios con respecto a este factor, determinando que existe una asociación negativa entre los hábitos del tabaco y la prevalencia de úlceras, probablemente los efectos de los productos de combustión pueden ser suficientes por ellos para estimular el aumento de queratinización de la mucosa, haciéndose así mas resistente a la aparición de las úlceras (121, 122).

Parece ser, que la supresión de las úlceras fue más evidente en los grupos que fumaban pipa o cigarrillos sin filtro y solo moderada en los que usaban rape o con filtro. Además entre los fumadores de cigarrillos también existía una relación dosis dependiente siendo en los muy fumadores (mas de 15/día) menos frecuente la incidencia de úlceras que en los moderados. Esta supresión dosis dependiente no fue hallada en los fumadores de pipa (123).

El mecanismo biológico que explica la negativa asociación entre los hábitos de tabaco y la frecuencia de EAR no está claro. Shapiro (122) ha apuntado la posibilidad de que otras variables asociadas con el tabaco como; factores ambientales, genéticos, familiares, fisiológicos o psicológicos han de ser evaluados por predisponer a la resistencia o a la carencia de la misma frente a la aparición de úlceras. Pero es necesario un estudio longitudinal para clarificar los datos por ellos obtenidos.

Sin embargo, como hemos dicho anteriormente, ellos mencionan la posibilidad de que los productos de combustión puedan ser suficientes por si solo para aumentar la queratinización y así hacer a la mucosa oral más resistente a las úlceras. Una correlación negativa entre la queratinización de la mucosa y las aftas también ha sido detectada en pacientes con leucoplasia. No solamente en el aumento de la queratinización se a visto disminuida la presencia de aftas sino también en presencia del leucoedema y se a postulado que ambos pueden prevenir la penetración de sustancias antigénicas a través del epitelio oral (99)

Bajo estas hipótesis, en un estudio se trató a los pacientes no fumadores con EAR, con tabletas de nicotina mostrando

que puede ejercer un efecto beneficioso en las úlceras aftosas apuntando que la dosis administrada 2 mg/día equivale a un cigarro/día por lo que el efecto beneficioso sería más local que sistémico (124) (125)

A partir de este trabajo Grady en 1992 realiza un estudio en 1.456 jugadores de beisbol encontrando estadísticamente significativa la reducción del riesgo a padecer brotes de aftas en los fumadores. Planteándose si esta reducción podía ser causada por el aumento de la queratinización o por la absorción de un componente sistémico, en cuyo caso la nicotina sería probablemente el factor protector, apoyando la teoría del tratamiento con chicles de nicotina.

IV_ COMPONENTE GENETICO

Un componente genético en la transmisión de la EAR ha sido admitido por varios autores. Las primeras descripciones de este carácter familiar fueron realizadas en 1910 por Löblowitz quien reseñó la presencia de la enfermedad en un padre y siete de sus hijos (126) Strandberg en 1918 reportó ocho casos en una misma familia y Pappworth en 1941 seis casos en una familia.

Sircus en 1957 indica que la historia familiar fue encontrada en un 46% de los casos y sugiere que un mecanismo genético puede ser el responsable (2).

Hoy no hay duda acerca de el componente genético en la transmisión de la EAR. Esta conclusión está basada tanto en estudios de la descendencia (estudios genealógicos) como en estudios de gemelos.

Miller en 1977 encuentra un 90% de prevalencia de la enfermedad en gemelos univitelinos en comparación con el 57% observado en gemelos bivitelinos. Con esto tenemos que un componente genético predispone a la aparición de la enfermedad pero no es el único responsable, ya que la prevalencia en gemelos univitelinos no es del 100% por lo tanto existe un componente ambiental que le da distinta penetrancia a la enfermedad (127)

El mismo autor en 1980 estudia la prevalencia de la enfermedad y afirma que esta está influenciada por el grado de

afectación de los padres, ya que estos pueden padecer la enfermedad ambos, uno, o ninguno (128).

Parte de la dificultad en determinar el modelo genético para esta enfermedad permanece en la falta de métodos para distinguir a individuos susceptibles, ya que la enfermedad puede ser confirmada solamente en presencia de lesiones clínicas, ningún mecanismo de determinación biomecánica o enzimática puede identificarnos a individuos susceptibles.

Se ha observado, que los pacientes que tienen una historia familiar positiva pueden desarrollar la enfermedad a una edad anterior y pueden presentar síntomas mas severos. (129).

Lo que no ha sido posible definir por los distintos trabajos es el modo preciso de transmisión genética, aunque los datos parecen inclinarse a una herencia multifactorial o poligénica.

Los últimos trabajos sobre este tema se han centrado en los HLA (Human Leucocyte Antigens).

Estos antígenos recibieron esta denominación puesto que la primera evidencia que se tuvo de ellos fue en la membrana de los leucocitos humanos y forman parte de un sistema genético denominado MHC (Major Histocompatibility Complex). Por lo tanto el MHC es usado para describir un grupo de genes relacionados con la expresión de antígenos de superficie celular (HLA) y localizados en el brazo corto del cromosoma 6 humano, agrupados por regiones genéticas (locus), que se denominan A, B, C, y D. A su vez los genes presentes en estas regiones se codifican como clase I y clase II . Los antígenos de clase I están presentes en todas las células nucleadas del organismo y en las plaquetas. corresponderían a los genes localizados en las zonas A, B, Y C. Los antígenos de clase II están presentes en los linfocitos B, Monocitos/Macrófagos, células dendríticas, células del melanoma, y linfocitos T activados y corresponden a la zona D, que presenta a su vez cinco subregiones DR, DQ, DO, DN, DP (130).

Existe una asociación entre ciertos antígenos genéticamente específicos y la susceptibilidad a padecer una gran variedad de enfermedades, particularmente aquellas en que está implicada la autoinmunidad, por lo tanto se buscó la relación que

podía existir entre los antígenos del CMH y la EAR tipificando los distintos alotipos tanto los de clase I (A B C) como los de clase II (DP, DQ, DR). Entre los trabajos realizados empiezan a aparecer las primeras discrepancias, así tenemos;

Dolby en 1976 (131) observa que no existen diferencias significativas en la frecuencia de ag HLA entre los pacientes con úlceras aftosas y el grupo control. Determinó también que la distribución de estos ag fue esencialmente similar entre las distintas subdivisiones realizadas dentro del grupo de pacientes con aftas en base al sexo, historia familiar, edad de inicio, n° de úlceras por brote, y duración de las mismas.

Platz en el mismo año apoya los resultados obtenidos por Dolby no encontrando tampoco diferencias significativas en la frecuencia antigénica HLA entre sus pacientes y el grupo control (132).

Sin embargo Challacombe en 1977 (133) si encontró diferencias significativas en la frecuencia antigénica cifrando la incidencia del antígeno HLA-B12 en un 43% frente a la incidencia de un 22% observada en el grupo control, obteniendo así una desviación de un 21%. También encontró que un 33% de los pacientes con EAR presentaban el alotipo HLA-A2,B12 frente al 11% de incidencia encontrada en el grupo control.

Estas discrepancias pueden ser atribuidas a las diferencias étnicas entre los sujetos de la muestra, a enfermedad heterogénea, y a que algunos de los estudios no llegan a ser estadísticamente significativos.

Lehner en sus estudios en 1982 (134) de los fenotipos HLA-B y DR en el síndrome de Behçet y en la EAR determina igualmente que el HLA B-12 parece estar asociado con un aumento relativo en el riesgo de padecer la EAR y el SB tipo mucocutáneo y artrítico. Este riesgo está más aumentado cuando valoramos B12 y/o DR2. El HLA B12 está asociado con el epitelio oral, genital, la piel y también con las articulaciones, y está aumentado con la relación B12/DR2.

Malmström en 1983 (135) obtiene resultados semejantes a los de Challacombe para el ag HLA B12, pero en esta serie la desviación determinada fue del 10%. En la serie de

Challacombe encuentra positividad para el alotipo HLA-A2, B12 aquí ninguno de los pacientes tuvo este alotipo. Concluye que el HLA puede estar asociado con la EAR y esto ayudaría al diagnóstico de la misma.

En 1984 Djawari obtiene positividad para el antígeno HLA-A2, HLA-B5, y HLA-CW3 (136).

Gallina en 1985 en el suero de un grupo de pacientes caucasianos demostró que existía un aumento significativo de HLA-DR7 sugiriendo que el gen codificante del ag DR7 está asociado con susceptibilidad a la EAR. Por otro lado en este trabajo apunta una significativa disminución del antígeno B5 en pacientes con EAR (137).

Özbakir en 1987 estudia tanto a pacientes con el síndrome de Behçet como a paciente con EAR encontrando una alta incidencia de HLA-B5 en los enfermos con el SB y no así en los pacientes con EAR. Mientras que el HLA-DR4 fue más frecuente en pacientes con EAR. También describe incremento en la frecuencia de HLA-AW29; HLA-B12; HLA-DR2; HLA-DR4 en pacientes turcos con EAR sin llegar a ser estadísticamente significativos con respecto al grupo control (138).

Más recientemente Shohat-Zabarski en 1992 determina en linfocitos de sangre periférica de pacientes Israelitas el HLA-B51 encontrando una incidencia de un 23% frente a un 9% encontrada en los pacientes controles, y para el HLA-Cw7 un 23 % frente a un 5 % en los controles. Con esto concluye que debida a la alta frecuencia con que se manifiesta el HLA-B51 en el síndrome de Behçet y como la EAR es parte integrante del mismo, los pacientes con positividad para este ag pueden en un futuro desarrollar un SB completo (139).

Savage en 1985 estudió los antígenos de histocompatibilidad clase I y clase II en biopsias de los pacientes con EAR para valorar su presencia en células epiteliales y determinar la intensidad y la forma de expresión durante el curso de las lesiones. Concluyó especificando que no solamente los ag de clase I tenían expresión en las células epiteliales, encontrando presencia también de ag clase II en las células epiteliales de las lesiones de los pacientes con EAR y su expresión sigue una secuencia definida durante las fases de las úlceras que parece

coincidir con el aflujo de células OKT4 (induc/helper) dentro el epitelio. En este contexto la expresión de HLA-DR en el epitelio puede jugar algún papel en el inicio de las lesiones (140).

Sabemos que en condiciones normales la expresión de moléculas MCH II está restringida a unos tipos celulares específicos, pero bajo ciertas circunstancias, otras células que normalmente no expresan moléculas del CMH clase II lo hacen inducidas por citocinas, sobre todo, el gamma interferón. Esta expresión anormal de moléculas del CMH II se observan en células epiteliales de la mucosa oral donde asientan lesiones de aftas, al igual que en otros desordenes inflamatorios crónicos.

Esta expresión inapropiada en las lesiones aftosas, es evidenciada por algunos autores como Hayrinen 1991 (141) y Bergamini 1990 (142). Estos autores hacen un estudio inmunohistoquímico de las lesiones, encontrando igualmente un claro aumento de las células T colaboradoras (CD4) en la etapa preulcerativa de las aftas.

Se podría afirmar por motivos didácticos que las moléculas del CMH clase I solo pueden ser reconocidas por los linfocitos T citotóxicos (Tc), no siendo reconocidas por los linfocitos T colaboradores (Th). La distribución de esta molécula es muy amplia en todo el organismo. Las moléculas del CMH clas II son reconocidas por los linfocitos T colaboradores y no por los Tc. En condiciones normales, estas moléculas de clase II poseen una distribución muy localizada y restringida a las células de estirpe inmunológica.

PATOGENIA

En el papel que desarrollan los factores inmunológicos en la patogenia de las aftas quedan todavía puntos por esclarecer, y hay veces que no existe unanimidad respecto a los hallazgos descritos por los distintos autores.

Los primeros estudios sobre la inmunología en la EAR fueron los realizados por Lehner en 1964 (91) en los cuales se considera que la EAR es una enfermedad de etiología desconocida que cumple varios de los criterios descritos por Burnet para ser clasificado como desorden inmunológico, Como son: que las mujeres son más comunmente afectadas que los hombres, que los corticoides son beneficiosos, está asociada con frecuencia con la colitis ulcerativa, y las lesiones tempranas están caracterizadas por un acumulo de linfocitos, mastocitos, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos.

En dicho estudio, mediante la realización de la técnica de hemaglutinación de células rojas de Boyden, observan que en los pacientes con EAR los índices de aglutinación de células rojas que habían sido recubiertas con extractos de mucosa oral fue muy superior al de otros pacientes y a los de sujetos sanos (**ac anti-mucosa**), indicando que esto es más que una reacción inmunológica a un daño no específico de la mucosa oral, pudiéndose tratar de una reacción de hipersensibilidad.

Posteriormente el mismo autor, en otro trabajo, determinó por medio de estudios de inmunoabsorción que estos anticuerpos hemaglutinantes **no eran específicos contra la mucosa oral**, por presentar reacción cruzada con otras estructuras mucosas como son la mucosa de la faringe, laringe, y esófago, conjuntiva, vagina, colon, y piel, compartiendo por lo tanto determinantes antigénicos comunes entre éstas estructuras. En el mismo estudio también determinó que estos anticuerpos

perteneían predominantemente a las **IgM**, y en menor grado a las **IgG** (95, 96,97)

Lehner también demuestra **Ac precipitantes y fijadores del complemento** contra los antígenos de la mucosa oral fetal, aunque estos títulos de anticuerpos no parecen relacionados con los períodos de actividad y remisión de la enfermedad.

Posteriormente en 1967 (95) Lehner por medio del estudio de la estimulación de la transformación linfocitaria en los pacientes con EAR concluyó indicando que cuando se utilizaban como agentes sensibilizantes extractos de mucosa oral, piel, y extracto hepático se inducía la transformación de los linfocitos de estos pacientes, además dicha transformación esta ausente o disminuida en período de remisión y está aumentada en la fase aguda de la EAR, siendo por lo tanto uno de los primeros estudios acerca del mecanismo inmunopatogénico celular.

Con esto se empieza a postular que los linfocitos juegan un importante papel en la patogenia de la EAR, y hablan en favor de la hipótesis de un desorden autoinmune, definiéndolo como el daño producido por la acción de anticuerpos humorales o celulares estimulados por componentes propios del organismo. Estos desordenes autoinmunes tienen unos rasgos característicos de **autoinmunidad** definidos por Mackay y Burnet en 1963, y los criterios para una patogenia autoinmune que fueron definidos por Witebsky en 1959.

En 1972 el mismo autor hace una **revisión** de las características inmunológicas obtenidas hasta ese momento en estos pacientes, resumiéndolas de la siguiente manera;

-las lesiones histológicas concuerdan con una inmunidad mediada por células, por la temprana infiltración linfocitaria que fue un hallazgo constante en estos pacientes, junto con los cuerpos intracitoplasmáticos revelados a M/E en células mononucleares que hablan a favor de una hipersensibilidad retardada

- Ig séricas, complemento y auto-ac. Las Ig ya las hemos mencionado anteriormente y en cuanto a los niveles de complemento sérico no se encontraron diferencias con el grupo control. Así como tampoco se encontraron valores anormales para los ac anti-nucleares, tiroideos y gástricos.

-la respuesta autoinmune a la mucosa oral, por los anticuerpos hemaglutinantes a los extractos salinos de mucosa oral fetal, y por el test de transformación linfocitaria.

-respuesta inmunológica a microorganismos como son el estreptococo sanguis 2A, Graykowski encuentra una hipersensibilidad retardada a este microorganismo al realizar el test cutáneo *in vivo*, sin embargo, esto no fue confirmado por el test de transformación linfocitaria *in vitro* por Lehner y por Francis.

-reacción cruzada antigénica entre homogeneizados de tejidos y bacterias orales, postulando que la mucosa oral puede compartir ag comunes con microorganismos, y estos podían responder a la formación de auto-ac, además una reacción antigénica cruzada entre mucosa oral y el *estreptococcus sanguis* 2A puede relacionar la respuesta inmunológica a la mucosa oral con la respuesta cutánea al *estreptococcus sanguis* sin embargo esta relación cruzada no fue encontrada entre la mucosa oral y otras bacterias orales, Wilton .

Con todo esto Lehner en 1972 (143) postula la hipótesis autoinmune; Sugiriendo que el epitelio oral o alguna reacción cruzada a microorganismos, actúan como antígenos que estimulan anticuerpos humorales y la respuesta inmunocelular, y estos son los causantes de las lesiones epiteliales. Comparando las características del grupo III y IV de hipersensibilidad en la EAR parece haber un claro predominio del tipo IV o hipersensibilidad celular o retardada, sugiriendo que los linfocitos pueden ser los causantes del daño epitelial.

En 1969 Lehner (144) realiza estimación de las **inmunoglobulinas en sangre y en saliva** por métodos inmunoquímicos, obteniendo en suero de pacientes con EAR un **aumento en la concentración de IgA, y IgG**, sobre todo en

aftas de tipo mayor donde alcanzaron significación estadística, hallando valores normales para IgM.

En saliva encontraron pocas variaciones en éstas inmunoglobulinas, encontrando una disminución del aclaramiento de IgA sólo en pacientes del tipo herpetiforme, y la presencia de IgG, no siendo detectada la IgM. Concluyendo con esto que las enfermedades autoinmunes están asociadas a anormalidades difusas en las inmunoglobulinas.

En 1976 Hannah Ben-Aryeh (145) estudia la **IgA salival** por ser parte de la defensa inmunológica local de la cavidad oral (inhibe la adherencia bacteriana a las células mucosas epiteliales), y por recopilar hasta ese momento estudios contradictorios con respecto a la misma; Así Lehner como vimos no encuentra cambios en los pacientes con EAR y Kakizagua, Noma, y Omori encuentran una correlación positiva entre la clínica y la concentración de IgA-S. Este autor al igual que Lehner **no** encuentra correlación entre la clínica de estos pacientes y los niveles de IgA-S, tampoco encuentra diferencias entre los pacientes y los controles sanos.

Bennet en 1982 (146) estudia un grupo de pacientes con aftas de tipo menor, este autor sólo encuentra disminución de IgA-S en sujetos fumadores.

Apoyando estos estudios Lindemann en 1986 afirma que **no** existe deficiencias cualitativas ni cuantitativas para las IgA-S en estos pacientes (147).

En cuanto a las **inmunoglobulinas séricas** también existen resultados contradictorios así; Lehner encontró que las **IgG y las IgA estaban elevadas** en estos pacientes (144), al contrario que Brody y Silverman quienes detectaron una **disminución de la IgA sérica** (148). Hannah Ben-Aryeh encuentra ambas Ig séricas dentro de los **límites normales** (145).

Diez años más tarde Lehner en 1979 estudiando las **crioglobulinas tipo IgG, IgA, IgM y el C3** determina la presencia de algún tipo de ellas en el 64% de los pacientes con EAR y en el 75% de los pacientes con SB frente al 15% de los controles.

Un significativo aumento de IgA fue encontrado en EAR tipo menor, mayor y menos extensamente en las de tipo herpetiforme (149).

Scully en 1983 (150) estudia la concentración sérica de las **IgE**, y las **IgD** encontrando un aumento de ambas, pero después de formular varias hipótesis sobre dichos aumentos valorando los datos a favor y los datos en contra, concluye afirmando que los resultados obtenidos no implican a la IgD, y a la IgE como primer factor en la inmunopatogénesis de la EAR, y en ausencia de un papel definido de éstas Igs en la enfermedad, esos cambios en el suero pueden ser debidos simplemente a un epifenómeno. Este mismo autor en 1982 había estudiado la concentración sérica de **β2 microglobulina** (151) tanto en la EAR como en el SB encontrándola significativamente elevada en ambas enfermedades con respecto a los grupos controles, pero falló para diferenciar ambas enfermedades. La β2-microglobulina es una pequeña proteína molecular pesada, la cual es un constituyente invariable de la superficie celular antigénica HLA, sintetizada por las células nucleadas. La concentración sérica de β2-microglobulina está aumentada en varias enfermedades inmunológicas, motivo por lo cual se comparó su concentración en la EAR y en el SB.

Bagg, en un trabajo que mencionaremos posteriormente (152) en el que no encontraba elevación de IC circulantes, también determina las Ig séricas tipo IgG, IgM, IgA además del Factor Reumatoideo, **no** encontrando ningún ninguna diferencia cuando se comparaban estos parámetros entre el grupo de pacientes y el grupo control.

Porter y Scully en 1992 (153), basándose en que éstas lesiones son también descritas en varias inmunodeficiencias estudian las posibles **inmunodeficiencias** de las distintas subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) en los pacientes con EAR tipo menor, ya que éstas se asocian con infecciones frecuentes en la región de la cabeza y cuello, concluyendo que en estos pacientes no muestran anormalidades significativas de este tipo.

Dolby en 1969 apoyando los estudios previos de Lehner y con el fin de aclarar el papel de los anticuerpos humorales y

celulares en la patogénesis de la EAR realiza estudios con cultivos tisulares, observando que el mecanismo de **hipersensibilidad celular** juega un papel importante, más que el humoral, y que las células mediadoras de la reacción es el linfocito.

Los trabajos *in vitro* de citotoxicidad mediada por células en la EAR han incluido las técnicas ;

-de exclusión por color (realizada por Dolby 1969, por Rogers 1974, y por Thomas en 1990) (154, 155, 156)

-medición de la liberación de cromo 51 por células dianas (Burnett 1985, Reimer 1982) (157, 158)

-y sistema de contado automático celular (Rogers 1976) (159).

Las distintas técnicas tienen sus ventajas e inconvenientes, aunque son todas ellas técnicas realizadas *in vitro*, cuyo objetivo es valorar el papel que desarrollan la citotoxicidad celular en la patogenia de la EAR.

Rogers en 1974 (155) confirmando los hallazgos de Dolby, afirma con el test de citotoxicidad linfocitaria, que los linfocitos de sangre periférica de los pacientes con EAR fueron citotóxicos *in vitro* para las células epiteliales alógenas y autólogas orales. Esto indica una **ausencia de restricción del CMH**, en contraste con la clásica citotoxicidad mediada por células T dependiente del CMH. Los conocimientos del sistema de inmunidad celular han mostrado que las células T citotóxicas son capaces de lisis específica de células dianas independientemente del CMH, como confirma Thomas en estudios posteriores realizados en 1990 (156).

Es significativo que los trabajos de Rogers determinan que enfermedades inflamatorias no aftosas de la mucosa oral no están asociadas con citotoxicidad, demostrando especificidad de esta propiedad para los linfocitos de la EAR.

Otra cuestión fundamental en cuanto a la interacción linfocito-célula epitelial es la **especificidad tisular**, no demostrando citotoxicidad para piel, vagina, o células epiteliales

colónicas (154, 155), a diferencia de los autoanticuerpos humorales encontrados por Lehner.

La citotoxicidad encontrada aquí es manifestada en una línea celular primaria en las primeras 18 h. de incubación en el cultivo. La ausencia de citotoxicidad alogénica en controles y los resultados similares con células alogénas y autólogas van contra la teoría de histocompatibilidad como causa de muerte celular.

La interpretación de todos estos hallazgos vuelven a apoyar la teoría de la **inmunopatogenia celular**, requiriendo más estudios de dicha rama celular del sistema inmune. La correlación de ambos; el test de transformación linfocitaria, el test de citotoxicidad de los linfocitos para células epiteliales orales, con exacerbaciones clínicas y remisiones de la enfermedad resaltan la importancia de estos en su patogenia.

En 1982 Peavy (160) siguiendo con los estudios *in vitro* sobre la reactividad de los linfocitos de los pacientes con EAR frente a células epiteliales autólogas, y al contrario que los autores anteriores **no** encuentra variación de la respuesta linfocitaria frente a estas células autólogas cuando se comparan las distintas fases de la enfermedad, exacerbación y remisión. Estos resultados indican que el epitelio oral humano posee aloantígenos y autoantígenos capaces de iniciar la respuesta inmunocelular *in vitro* pero según estos estudios ausencia de autoantígenos implicados en la patogénesis de la EAR.

También se ha estudiado en la patogénia de la enfermedad el papel que pudieran jugar los inmunocomplejos. Así Williams en 1977 (161) estudia los **IC circulantes** en el SB y en la EAR, con la activación del complemento que pudiera ser por la vía clásica, encontrando estos autores un **aumento** de macromoléculas C3 en el suero de estos pacientes.

Levinsky 1978 (162), apoyando el trabajo anterior también demuestra la presencia de IC en ambas enfermedades y postula el posible papel de los mismos en el **paso de un SB mucocutáneo a un SB neuro-ocular y artrítico**, o lo que es lo mismo, de una ulceración oral focal presente en la EAR a un SB con participación tisular multifocal, por la cantidad de IC circulantes en

estos pacientes y también del tipo de IC, concluyendo que todavía no existe una clara evidencia del papel de los mismos.

Bagg 1987 (152) al contrario que los dos trabajos anteriores, **no** encontró elevación de inmunocomplejos en estos pacientes, la discrepancia entre ambos resultados puede ser debida a metodología y que con la técnica de factor reumatoide monoclonal sólo se detectan IC tipo IgG y ha sido mostrado que IC tipo IgA están presentes en algunos pacientes con EAR tipo menor (Levinsky), aunque también puede ser debida esta discrepancia a que todos los pacientes estudiados presentaban aftas de tipo menor.

Johnson en 1982 apunta que para probar que los IC son los causantes de una enfermedad deben cumplirse dos condiciones;

*un depósito tisular de los IC correlacionado con la actividad de la enfermedad,

*e identificar la naturaleza del antígeno.

Esto **no** es cumplido por la EAR, por lo que podría ser considerada la posibilidad de un daño tisular causado por IC formados localmente a componentes de membranas celulares o a estructuras protéicas.

Palmqvist en 1976 (163), estudiando el nivel sérico de complemento **no** encuentra ninguna alteración de los niveles séricos de los pacientes comparándolos con los controles (C3, C4, C1 est. inhib).

Kayavis 1987 (164) al contrario que los trabajos anteriores, determina que en los pacientes con EAR presentaban una concentración elevada de **C3, C4 y factor B** sugiriendo una respuesta en fase aguda, y una concentración normal para los niveles de **C1q** y actividad hemolítica total del complemento **CH50**. Los niveles altos de C3 observados en este estudio apoyan la hipótesis de que este aumento puede ser debido a inmunocomplejos, recientes estudios revelan que la interleukina-1 podría ser el mediador del complemento.

Lehner y Adinolfi en 1976 y 1980 (165, 166) estiman la presencia y la participación de las proteínas de fase aguda en la EAR y en el SB (proteína C reactiva, alfa₁-antitripsina, alfa₂-macroglobulina, C9...), que contribuyen al mantenimiento y desarrollo del proceso inflamatorio en la lesión. Encontrando un

aumento de C9 en ambos grupos de pacientes y este fue el índice más sensible de actividad de la enfermedad. También encontraron que el C9, factor B, y alfa antitripsina, estaban significativamente correlacionadas con las aftas menores, menos con las mayores, y nada en las herpetiformes. Se propuso la determinación de niveles séricos de C9, y PCR en los pacientes con EAR y SB observando que los niveles de C9, un 175% aumentados con respecto al suero normal, más PCR positiva en los pacientes con EAR podían desarrollar un SB

Burnett 1985 a diferencia de lo publicado previamente de la EAR asociado con la citólisis del epitelio oral in vitro por Dolby afirma que los **factores humorales** juegan un importante papel en dicho mecanismo, sin embargo como lo realizan queda todavía sin clarificar (157).

Sin embargo, Greenspan hablaba de un nuevo mecanismo de acción para los mediadores humorales, una posible citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (ADCC), no apoyando los trabajos anteriores, apuntando que diferencias en la metodología podrían llevar a esta discrepancia en los resultados (167).

Los Ac (IgG) también pueden producir una ADCC. Este fenómeno consiste en la capacidad de las células no sensibilizadas de lisar inespecíficamente células dianas recubiertas por IgG. Estas células no sensibilizadas, grandes linfocitos granulares (células K o NK " killer" o " natural killer") poseen receptores para la fracción Fc de las Igs. Este mecanismo es importante cuando la célula diana a fagocitar es demasiado grande para poder ser fagocitada por los fagocitos.

El papel de las células NK en las distintas etapas; preulcerativa, ulcerativa, de resolución de las aftas es puesto de manifiesto por diversos estudios (168). Sin embargo no es compartido por Pedersen en sus estudios en 1992 donde afirma que la función de los NK y el número de los mismos no está alterado en los pacientes con EAR (179).

Una de las hipótesis de la patogénesis de la EAR, la realizada por varios autores al estudiar la función linfocitaria y los distintos subtipos de linfocitos en estos pacientes: **"hipótesis de alteración o defecto en los distintos subtipos de linfocitos T"**

Los primeros trabajos realizados correspondieron a los de Greenspan (169), el cual observa que los linfocitos de estos pacientes **tienen deprimida la respuesta a mitógenos** en comparación con el grupo control.

Estos datos están en contradicción con otros estudios, como los realizados por Francis y Oppenheim en 1970 (88), y en concordancia con los de Peterman en 1981 que también encuentra deprimida la respuesta a mitógenos en los linfocitos de estos pacientes. Sin embargo no encontraron diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control en respuesta a alguno de los antígenos experimentados (bacterianos y virales).

Estos resultados indican que ni una hipersensibilidad celular a estos ag, ni una reacción cruzada entre ellos y las células de la mucosa oral, son probables que jueguen un papel en la patogénesis de la EAR.

La depresión en la transformación linfocitaria como respuesta a mitógenos en estos pacientes puede ser debida;

- o bien a una alteración en la regulación
- o a una menor cantidad de células disponibles frente a la estimulación.

Greespan y Peterman apoyan la hipótesis de alteración en el balance celular, observando que los pacientes con EAR presentan una menor cantidad de células OKT3 que los controles y Greespan observa igual número de células OKT4 y OKT8, así como su cociente en los pacientes y en los controles.

Savage en 1985 (170), estudiando sobre muestras de biopsias de estos pacientes los distintos cambios en las **subpoblaciones de linfocitos T** también sugiere una alteración local en balance de la regulación inmunológica como posible mecanismo patológico de esta enfermedad.

Las investigaciones de éstas subpoblaciones de linfocitos realizadas en los pacientes con síndrome de Behçet en sangre periférica son casi paralelas a las de la EAR obteniendo en 1982 por Victorino (171) que estos pacientes presentaban unas cifras inalteradas de linfocitos T gamma (OKT8) mientras que los linfocitos T micro (OKT4) estaban disminuidos en comparación con los individuos normales.

Soo Duk Lim en 1983 (172) halla también una disminución del porcentaje de células micro (helper) en estos pacientes, pero además encuentra concomitantemente un aumento en las células T gamma (supresoras) en este grupo de pacientes comparándolos con el grupo control.

Valesini en 1985 también observa un aumento de los linfocitos T8 y habla de una relación T4/T8 disminuida (173).

Siguiendo los estudios sobre las subpoblaciones de los linfocitos T en los pacientes con EAR:

-se verificó el **descenso del número total de linfocitos,**

-con respecto al cociente **OKT4/OKT8** excepto los primeros trabajos de Greenspan y colaboradores en donde no se encontró alterada dicha relación, todos los demás investigadores si que encontraron una **disminución** en dicho cociente:

Kayavis 1987 a expensas de un descenso de los OKT4 y un aumento de los OKT8 apuntando que este cociente disminuido puede estar determinado genéticamente por el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR5 (174).

Savage 1988 encontró igualmente una disminución en el cociente a expensas de una alteración de ambos parámetros (175).

Regina 1987 sólo encontró en 1 de 6 pacientes disminuido dicho cociente coincidiendo con el cuadro clínico más severo de todo el grupo, y a expensas solamente del descenso de los OKT4 (176, 177)

Pedersen 1992 encontró disminuido el cociente pero a expensas del aumento de los OKT8, no encontrando alteraciones en el porcentaje de OKT4, Pedersen trabajó con muestras de biopsia, no con sangre periférica, pero afirma que los

cambios en mucosa oral son paralelos a los cambios periféricos (101).

-los siguientes trabajos se centraron en los linfocitos **OKT4, CD4, o inductores**, analizando los distintos subtipos existentes dentro de los mismos, así como las variaciones de estos en los pacientes con EAR comparándolos con los controles:

Sobre esto Savage 1988 (170) encuentra que el análisis de los linfocitos CD4 muestra un **elevado número de linfocitos CD4+,4B4+** que eran los linfocitos CD4+ encargados de inducir la ayuda, o **inductores-helper**, por lo tanto excelentes inductores en la síntesis de inmunoglobulinas, y hay trabajos que encuentran un aumento de los niveles en sangre de las Ig en estos pacientes pero de manera inconstante, no pudiendo por lo tanto relacionarlos con el aumento de estos subtipos de linfocitos. En este mismo trabajo también se encuentra una **disminución en el número de los linfocitos CD4+,2H4+** que eran los linfocitos **inductores de la supresión**.

Siguiendo esta línea de investigación, y coincidiendo con los trabajos anteriores Regina en 1990 (177) muestra una elevación del número de linfocitos T helper inductores, denominándolos no por los anticuerpos monoclonales que reaccionan con ellos (4B4+) sino por los antígenos de superficie de los mismos, es decir linfocitos CDW29. Y al igual que el trabajo anterior encuentra disminuido en estos pacientes el número de linfocitos T que inducen la supresión, o linfocitos CD45R (que eran los que reaccionaban con los anticuerpos monoclonales 2H4+).

Estudios de Morimoto en 1987 han mostrado también una pérdida de estos subtipos de linfocitos en enfermedades autoinmunes como el LES y la EMP. Y Takeuchi sugiere que la perturbación de los CD4+,2H4+ puede conducir a una autorreactividad y destrucción tisular más que una inducción de la supresión.

- En lo que si parecen coincidir los distintos autores es que **estos cambios no varían cuando comparamos los distintos períodos de agudización y de remisión de la enfermedad**, cuando determinamos estos factores en sangre periférica. Regina atribuye dicha ausencia a la corta duración entre

las lesiones clínicas. El único que si que encuentra diferencias entre ambos estados es Pederson, cuyas determinaciones las realiza en muestras de biopsia.

-También fueron determinados en las investigaciones los linfocitos NK, mediante los anticuerpos anti-leu7+ en los distintos estadios de la EAR. Así Greenspan (167) habla de la existencia de un aumento de la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (ADCC) significativo en los pacientes con EAR, comparándolos con los controles en estadios tempranos de la enfermedad, no observándose este aumento en estadios posteriores.

Savage (170) afirma que la presencia de células NK en las lesiones tempranas de la EAR es discutida y todavía no se ha precisado el papel que puede asignarse a éstas células ya que la ausencia de la determinación de las mismas conforme avanza la lesión excluye a la ADCC como mecanismo iniciador de la EAR, aunque por la heterogeneidad y por los cambios madurativos de esta población de LGL no lo excluyen completamente. Posteriormente el mismo autor (175) no detecta cambios de esta población celular en sangre periférica, posiblemente por obtener muestras en estados avanzados de la enfermedad. Además está la posibilidad de un cambio funcional más que un cambio cuantitativo.

Y como hemos mencionado anteriormente Pedersen en 1992 no encuentra alteración en la función ni en el número de estas células NK en los pacientes con EAR (101).

La ADCC pueden presentarla las células mieloides fagocitarias y no fagocitarias (polimorfos y monocitos) y los grandes linfocitos granulares, y los NK. Funcionalmente este mecanismo citotóxico extracelular tiene importancia para prevenir al organismo frente a infecciones víricas, fúngicas, o parasitarias, puede intervenir en el rechazo a injertos, y puede activarse en ciertos desordenes autoinmunes incluyendo LES y AR y jugar un papel en la inmunidad tumoral. Aunque la ADCC se ha estudiado como un fenómeno exclusivamente in vitro, los trabajos de Burnett en 1985 y Reimer en 1982 apoyan esta teoría (158 157).

Así tenemos dos posturas en cuanto a la citotoxicidad encontrada en los pacientes con EAR;

- Dolby en 1969, Rogers en 1974, 1976, y Thomas en 1990, apoyan en sus trabajos la importancia de la **citotoxicidad mediada por células** en la etiología de la enfermedad (154, 155, 159, 156)

- Reimer en 1982, Burnett y Wray en 1985, Greenspan en 1981, que apoyan la **citotoxicidad celular anticuerpo dependiente** (158, 157, 71).

Por lo tanto se formula la importancia que tienen los dos tipos de citotoxicidad en la etiopatogenia de la EAR.

El trabajo realizado por Thomas en 1990 viene a apoyar a los realizados por Dolby y por Rogers con anterioridad;

- afirmando que la supervivencia de las células diana fue reducida en presencia de los leucocitos de los pacientes con EAR en comparación con los controles, (existe una citotoxicidad celular en estos pacientes)

-esta citotoxicidad de los leucocitos fue evidente en ambos periodos de la enfermedad, tanto en actividad como en remisión, aunque fue mas marcada en fase activa, (apoya la importancia que tiene la citotoxicidad celular en la patogenia de la enfermedad)

-Thomas está en desacuerdo con la propuesta de Burnett y Wray de explicar este aumento de la citotoxicidad mediada por células como un epifenómeno secundario a un daño epitelial crónico, además el hecho de que los pacientes con EAR en periodo no activo muestren una actividad leucocitaria citotóxica mayor que pacientes con úlceras activas no específicas, marca la importancia de este mecanismo en la enfermedad. Y observa el fracaso para detectar diferencias significativas en la citotoxicidad leucocitaria de pacientes con otros tipos de úlceras orales.

-Dolby ya observó que el bloqueo de la actividad citotóxica se producía al incubar previamente los leucocitos de estos pacientes con suero policlonal antilinfocitario. Thomas estudia los leucocitos transportadores de antígeno CD-5 (T-linfocitos) y CD-16 ag (células NK y células K) sugiriendo que el aumento del efecto

citotóxico visto en pacientes con aftas menores implica la mediación de los linfocitos T, no produciendo la deplección de las células transportadoras del ag CD-16 (NK,K) significativa disminución de la actividad citotóxica de estos leucocitos de los pacientes con aftas menores. Estos resultados están en discrepancia con los de Greenspan que implica a las células NK y K como posibles efectores del daño celular en los pacientes con EAR.

Pedersen en 1993 (101) determinan la existencia de un aumento de la fracción gamma y delta de los linfocitos T en sangre periférica de estos pacientes, que corresponde a los receptores **TCR-1** en pacientes con EAR activa en comparación con los que estaban en periodo de remisión y los controles sanos.

El punto importante es que existe una diferencia entre la población efectora celular entre los pacientes con EAR y el grupo control. Estos hallazgos apoyan los estudios de transformación blástica e inhibición de la migración leucocitaria que también demostraban una función celular diferente entre estos pacientes y los controles aunque estemos midiendo distintas funciones celulares.

Con todos estos trabajos, podemos centrarnos en el **estudio de la autoinmunidad** como una reacción del sistema inmune frente a componentes propios del organismo, que por diversas razones, los reconoce como extraños. Esta situación desemboca en una autoagresión por parte del huésped.

La autoinmunidad aparece cuando se pierde el estado de tolerancia inmunológica, esto es, cuando se pierde la capacidad de no responder frente a nuestros propios antígenos en los tejidos.

Esto puede suceder:

- no eliminando clones autorreactivos, (eliminación cualitativa).
- No funcionando los mecanismos de regulación de respuesta, (eliminación cuantitativa).

Hablamos de enfermedad autoinmune en aquellos casos donde se puede demostrar que el proceso autoinmune contribuye a

la patogenia de la enfermedad, y no a las situaciones en las que se forman autoanticuerpos, aparentemente inocuos tras la lesión tisular.

Se pueden considerar estas enfermedades en forma de un espectro, donde en un extremo tenemos las enfermedades organoespecíficas, con auto-Ac organoespecíficos, y en el otro extremo las enfermedades no organoespecíficas, en donde tanto las lesiones como los auto-Ac no se encuentran confinados en ningún órgano.

Existe una tendencia a que se produzcan más de una enfermedad autoinmune en el mismo individuo. Existiendo una coincidencia aún mayor en los hallazgos serológicos.

Y están presentes una serie de factores genéticos en las enfermedades autoinmunes.

Como etiología de las respuestas autoinmunes tenemos la pérdida de la tolerancia inmunológica, que da lugar a la aparición de células efectoras:

Células B, el linfocito B es capaz de reconocer como no propios, a Ag presentes en la superficie celular de lesiones aftosas, gracias a sus receptores de superficie o de membrana (cel. B autorreactivas). No siempre son eliminadas del repertorio inmunológico durante la vida embrionaria. (Kishimoto 1988) (180).

Células T, también se sabe que hay células T autorreactivas que han escapado a la delección en el timo embrionario. Ada 1988 (181) proponen que únicamente las células T que reconocen complejos con alta avidéz auto-Ag/MHC son objeto de selección negativa en el timo. Por el contrario las células que reconocen este complejo de baja avidéz se incorporan a la circulación periférica emigran a los tejidos y son capaces de iniciar la respuesta autoinmune cuando el Ag autólogo es presentado en unión a productos de CMH clase II.

Para conseguir la respuesta autoinmune se necesita:

- A) constitución genética del huesped
- B) Presentación y reconocimiento del antígeno.

B) Es un reconocimiento del antígeno como *no* propio por;

-LinfoB: por medio de sus receptores de inmunoglobulinas de superficie o de membrana (IgR). Pueden reconocer al Ag libre. (180)

- Linfo T: por el receptor de la célula T para el antígeno (TCR). Como hemos comentado anteriormente, existen dos tipos, uno formado por un heterodímero con las cadenas alfa y beta TCR-2 (los linfocitos CD4 y CD8 expresan TCR-2) y el otro formado por las gamma y delta TCR-1 (101).

No pueden reconocer Ag libres. Requieren células presentadoras de Ag (APC; macrófagos, células de Langerhans, otras células dendríticas), Y moléculas del CMH, pero existe el "fenómeno de restricción por CMH" por el que los linfocitos CD4+ (Th) van a reconocer a las moléculas del CMH clase II, mientras que los linfocitos CD8+ (Tc) a las de clase I. El papel de los Ts es poco conocido.

A) Existen una serie de factores genéticos en las enfermedades autoinmunes, que condicionan una predisposición genética a padecerlas.

Se ha observado una mayor expresión de Ag HLA en relación con:

- características raciales de una población.
- en ciertas enfermedades; en la EAR del CMH clase II DR (DR2- DR4- DR7), y CMH clase I A, B, C, (B5- B12- Cw3-A2- Aw29).

Se ha observado también una expresión anormal de moléculas del CMH clase II en células epiteliales, algunos queratinocitos (141, 142).

Este hallazgo implica el importante papel de la actividad local de los linfocitos T colaboradores en la etapa preulcerativa de las aftas.

RESUMEN;

Una posible hipótesis puede ser la presencia de un auto-Ag presente en las células de las lesiones aftosas, es un antígeno T dependiente.

Sin embargo no es suficiente la accesibilidad, debe existir una adecuada asociación con el CMH clase II presente en las células presentadoras de Ag, por lo tanto ha de estar formando un complejo con un Ag del CMH clase II.

Así es reconocido por el linfocito Th (CD4+) por su receptor TCR-2.

Existen una gran cantidad de mecanismos que se sospechan como iniciadores de esta respuesta: Ag secuestrado, reactividad cruzada, alteración de auto-Ags, similitud molecular, aumento de la expresión de moléculas de CMH clase II, aumento de la proliferación de distintas poblaciones linfocitarias según la fase del cuadro, deficiencia de los mecanismos supresores.

Indudablemente las enfermedades autoinmunes tienen una etiología multifactorial, quizás la mayoría de los defectos pueden contribuir combinados de distintas formas a las diferentes alteraciones.

Concretándose en dos hechos fundamentales que la median:

- Aumento de los linfocitos T colaboradores autorreactivos, actúan contra auto-ag de la mucosa oral.

- Inhibición o disminución de los linfocitos T supresores, principalmente encargados de que cese la supresión de la respuesta.

Y circunscribiendo y orientando la posible patogénesis de las aftas hacia dos mecanismos:

- Uno de ellos mediado por inmunocomplejos y reacciones inmunitarias tipo III; formándose complejos entre Ag-epiteliales, y los AC. Estos son responsables de las lesiones tisulares gracias a la lisis celular mediada por el complemento (182).

- El segundo mecanismo está representado por la reacción de inmunidad celular o tipo IV.

Aún no se ha resuelto la naturaleza del ataque celular de las enfermedades organoespecíficas, pero no es improbable que operen solas o conjuntamente la hipersensibilidad celular, la citotoxicidad mediada por Ac, y reacciones inflamatorias debidas a inmunocomplejos.

Todo esto, lleva a la liberación por parte de los macrófagos (CPA) de mediadores como la interleukina-1 (IL-1), que activa a las células T4 colaboradoras induciendo en ellas la expresión de receptores para la interleukina-2 y la liberación de IL-2. Esto da origen al desarrollo de cuatro fenómenos principales en la respuesta inmune:

1° Activación de las células B; produciendo Ac, sobre todo del tipo IgG, que pueden seguir dos vías

*unirse al antígeno formando inmunocomplejos, y una reacción de hipersensibilidad tipo III o de Arthus. Estos IC estimulan la agregación plaquetaria, activan el sistema del complemento por su vía clásica, y activan los macrófagos.

*mediar reacciones de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Este fenómeno consiste en la capacidad de células no sensibilizadas (células K, NK) de lisar inespecíficamente células dianas recubiertas por IgG.

2° Activación de los linfocitos T citotóxicos (CD8+). Estos linfocitos activados además de IL-2, liberan otro mediador denominado gamma-interferón, que entre otras acciones produce un incremento de la expresión de las moléculas del CMH clas I (imprescindibles para el reconocimiento del Ag por el linfocito CD8+), activación de los macrófagos, y estimulación de la actividad de las células NK.

3° Activación de los macrófagos, que como hemos visto se realiza por varias vías, produciendo un aumento de la fagocitosis, que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación.

4° Reacción de hipersensibilidad retardada o tipo IV, mediada por células T.

Todo esto lleva al desarrollo de las aftas (183).

CLINICA

1.- INTRODUCCION.

La primera descripción clínica de las aftas que se realizó, corresponde a lo que hoy conocemos como aftas de tipo menor y se debe a Mikulicz y Kummel en el año 1898, y con el paso del tiempo todavía persiste la denominación de aftas de tipo Mikulicz en la literatura.

En el año 1911 Sutton describe el primer caso de ulceración aftosa mayor acuñando el término de periadenitis mucosa necrótica recidivante, resaltando en su artículo, que las glándulas salivales menores subyacentes podrían estar afectadas.

Finalmente Cooke en 1960 describe la tercera forma clínica. Este autor relata su incapacidad para descubrir indicios de patogenicidad viral por métodos citológicos, serológicos, histopatológicos o por cultivos y aboga por el adjetivo "herpetiforme" para esta forma de EAR cuya similitud clínica con las afecciones virales es grande.

2.- CLASIFICACION.

Los intentos de clasificar la EAR han sido muchos y variados (184, 185, 186, 187), si bien la clasificación actual más aceptada y utilizada por todos los autores fue la introducida por Truelove y Morris-Owen en 1958, por la cual dividieron la EAR en menor y mayor y posteriormente en el año 1968 Lehner y en 1969 Cooke introducen la variedad herpetiforme.

Así pues, la EAR se clasifica en tres tipos clínicos basándose fundamentalmente en las características clínicas de la

lesión (tamaño, número, forma, localización, duración y secuelas) denominadas por estos autores:

- 1- **Estomatitis aftosa de tipo menor.**
- 2- **Estomatitis aftosa de tipo mayor.**
- 3- **Estomatitis aftosa tipo herpetiforme.**

Recientemente Bagán (5) ha propuesto una nueva clasificación que intenta complementar la ya existente. Se trata de una clasificación de la EAR con relación a la periodicidad de los brotes.

Con respecto a esto, ya Ship en 1960 habla en un estudio realizado sobre la población de 1.788 estudiantes de escuelas profesionales, donde halla una prevalencia del 55% de la EAR y entre ellos observa que un 40% experimentaron recurrencias mensualmente o más frecuentemente. Un 50% reportaron recurrencias entre bimensuales a anuales. Y por último un 36% referían un episodio anual o menos.

En al trabajo de Bagán en 1991 (5), al valorar que la severidad de esta entidad ya no depende solamente del tipo de lesión clínica, sino también de la frecuencia de las recurrencias, se realiza una clasificación complementaria a la anterior dividiendo la EAR en tres grupos atendiendo a la periodicidad de los brotes:

Tipo I. Cuando los brotes se producen con intervalos de tres meses o más.

Tipo II. Cuando los brotes se producen entre 1 a 3 meses.

Tipo III. Cuando los brotes se producen con un intervalo inferior a un mes, y por lo tanto las lesiones son prácticamente constantes.

3.- MANIFESTACIONES CLINICAS.

La edad de comienzo más frecuente parece ser la segunda década de la vida, entre los 10 y los 19 años (187, 10) aunque existen aftas en niños más pequeños. La edad de mayor

afectación se halla entre los 20 y los 40 años (2). La incidencia decrece con la edad y a partir de los 70 años prácticamente desaparece (5).

La diferencia de incidencia entre sexos se estableció en un principio a favor de las mujeres dándole Graykowsky el doble en la tasa de incidencia que para el hombre (7). Lehner reportó menor diferencias en la tasa de incidencia respecto al sexo, y la reflejó dentro de las diferentes formas de EAR, así apuntaba que en las aftas de tipo menor halló una predilección por las mujeres representando estas el 56%, en las aftas de tipo mayor predominaron los hombres representando estos también el 56%, y por último en las aftas de tipo herpetiforme tenemos de nuevo una predilección por la mujer constituyendo estas el 73%.

Stanley en 1972 indica que un investigador que describe la lesión clínica e histológicamente sin conocimiento del periodo en que se encuentra, puede confundirse en la lectura. Así, según este autor, en cuanto al curso de la lesión, podemos dividirla en varios periodos (189):

**** Periodo premonitorio.**

No suele ser superior a 24 horas, y a pesar de no aparecer cambios clínicos objetivables, pueden existir diversos síntomas como sensación de hormigueo, tensión, hiperestesia, sensación urente, dolor localizado o sensación de rugosidad en la zona. También se ha descrito parestesia, edema de mucosa, ligera febrícula o linfadenopatía localizada (7). Sensación de hormigueo e hinchazón. Sensación dolorosa o quemante (188).

**** Periodo preulcerativo.**

Se caracteriza por la aparición de una pequeña área eritematosa que tiende a aumentar de tamaño. Este periodo de mácula o pápula puede durar de 18 horas a 3 días. Las manifestaciones iniciales van en aumento y el dolor se hace mucho más franco en el momento en que aparece la ulceración. A pesar de que algunos autores hablan de la formación de una vesícula o

pseudovesícula (7) que acaba rompiéndose, se considera la ulceración aftosa como una lesión inicialmente necrótica (1). Según Stanley en 1972 a la fase de eritema o mácula le sigue la formación de una membrana superficial, con halo eritematoso alrededor, que tras sufrir necrosis y esfacelación deja al descubierto la ulceración (189).

**** Periodo ulcerado.**

En esta fase, la necrosis del epitelio deja al descubierto la ulceración recubierta de un material fibrinoso que le da el aspecto blanquecino característico, pero de base o fondo limpio. Rodeando la lesión se aprecia un halo eritematoso que la delimita, cuyos bordes no están evertidos ni infiltrados. A causa de esta ulceración el dolor es ahora mucho más intenso. La evolución de la lesión, consiste en un crecimiento centrífugo para alcanzar tamaños que en ocasiones pueden llegar a más del centímetro de diámetro. También puede darse el caso de la coalescencia de lesiones vecinas para dar una forma mucho más grande (189).

Los síntomas clínicos que acompañan a esta fase ulcerativa además del dolor intenso, urente, o quemante, pueden ser la hiperestesia localizada, la sensación de tirantez, de hinchazón o el edema, e incluso algunas décimas de fiebre (7). En algunos casos puede aparecer una linfadenopatía regional, sialorrea y alteraciones en la función masticatoria (187). Por lo tanto vemos que, dependiendo del tamaño y de la localización pueden llegar a verse afectadas incluso las funciones fonatoria, masticatoria, y deglutoria.

**** Periodo de curación.**

Esta fase se caracteriza por la remisión de todos los síntomas y signos descritos, tras un tiempo que puede variar desde unos 3 a 4 días hasta más de un mes. La ulceración va disminuyendo de tamaño por la curación desde los bordes hacia el interior. La membrana blanquecina se oscurece y acaba desapareciendo. En la zona de la ulceración puede quedar un ligero eritema o círculo rojo que desaparecerá en unos días. Generalmente desaparecerán sin dejar ningún tipo de cicatriz o lesión residual,

excepto en algunas aftas mayores que pueden resolverse dejando cicatriz. Una vez iniciada la fase reparativa el dolor cesa bruscamente junto con el resto de síntomas acompañantes.

4.- TIPOS CLINICOS.

A.- Estomatitis aftosa de tipo menor. (MiRAS)

Este tipo clínico es la más frecuente de todas puesto que representa aproximadamente el 80% de todos los casos (9, 8, 5).

Su edad de comienzo varia entre los 10 y los 19 años, siendo rara su aparición por debajo de los 10 años, y mucho más raro aún su debut por encima de los 40-50 años (3, 4, 8, 10, 143, 188, 190).

Respecto al número de lesiones aftosas por brote, en el MiRAS pueden aparecer de 1 a 5 (3, 4, 8, 10, 143, 188, 190) aunque lo más frecuente es la presencia de 2 a 3 lesiones simultáneamente (5,7).

El tamaño de las lesiones es una de las características que mejor definen esta forma clínica, ya que en el tipo menor raramente alcanzan el cm. (3, 4, 10, 143, 188, 190), si bien el tamaño normalmente observado es de 2 a 10 mm. (8) o de 2 a 4 mm (9, 191).

La forma y el aspecto clínico de estas lesiones se ajusta totalmente a lo indicado en la descripción clínica. Se trata de lesiones redondeadas, homogéneas, formadas por una escara, membrana o capa necrótica de color blanco, rodeada de un halo eritematoso que la delimita perfectamente. Son muy dolorosas. Son poco profundas. No suelen coalescer entre ellas para formar otra lesión más grande.

En la forma menor, el tiempo de curación de una lesión conlleva de 4 a 15 días (3, 4, 8, 10, 143, 188, 190). Ello viene en función, lógicamente, del tamaño que presentan las lesiones, si bien se ha comprobado que más del 60% de estas curan en menos de 7 días (5).

En cuanto a la recurrencia o tasa de recidiva hace referencia al periodo libre de lesiones que presentan los pacientes. En la forma menor, las recurrencias se suelen producir al cabo de 1 a 4 meses, si bien, como indica Rennie, algunos pacientes dan una historia de úlceras presentes la mayor parte del tiempo (3,10, 143, 188, 190). Otros autores indican que esta tasa de recurrencias puede variar mucho estando entre 1 a 12 meses, y puede estar influenciada por factores estacionales. Según estudios recientes no parece existir una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de recidiva en la forma menor y en la forma mayor (5).

Las lesiones aftosas en la forma menor raramente dejan una cicatriz o lesión residual (10) aunque en la clasificación clásica de Lehner se cite un 8% de los casos en que esta se produciría.

Las zonas más frecuentes de localización dentro de la cavidad oral son las mucosas de revestimiento en general, con especial predilección por las mucosas labiales, tanto la superior como la inferior, la mucosa yugal, y los bordes laterales y cara ventral de la lengua, en esto parecen coincidir casi todos los autores (2, 3,7, 10, 8, 143)

A pesar de que la localización más típica, especialmente en la forma menor, es esta, estos mismos autores reconocen que en ocasiones pueden aparecer lesiones aftosas en mucosa masticatoria, es decir en paladar duro o en encía. Parece ser que existe una relación inversa entre la presencia de hiperqueratosis en la mucosa oral y la presencia de aftas (192); hasta el punto que hay autores que afirman que aquellas lesiones aftosas que aparecen en mucosa queratinizada podrían ser consecuencia de la evolución o progresión de otras (193). Estos autores presentaron dos casos de aftas que afectaron a la encía adherida pero cuyo inicio tuvo lugar a nivel de encía marginal o libre. de esta manera se explicaría que algunos autores como Ship 1960, y Graykowsky 1966 (14, 7) refieran la presencia de lesiones aftosas en encía en un 6 y en un 35% de los casos respectivamente.

Otro de los parámetros que definen la forma menor es el tiempo total de evolución que es inferior a cinco años en la mayoría de pacientes, es decir menor que el tiempo de evolución de la forma mayor e herpetiforme, según la clasificación clínica de Lehner.

En cuanto a los síntomas que acompañan a la forma menor, raramente puede apreciarse más que el dolor urente o quemante y cierto grado de tensión o tirantez en la zona afecta. Las de la lengua pueden causar mucha incomodidad, mientras que las de algunas otras localizaciones, tales como el vestíbulo bucal, pueden originar síntomas menos severos.

B.- Estomatitis aftosa de tipo mayor. (MaRAS)

Representa aproximadamente el 10% de los casos (8, 9, 5). La edad de comienzo de la enfermedad se sitúa en torno a los 10 y los 19 años, exactamente igual que la forma menor.

El número de lesiones por brote según la clasificación de Lehner es de 1 a 10, si bien parece que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de lesiones en la forma menor y en la forma mayor (5).

El tamaño de las lesiones aftosas en la forma mayor excede al cm. (3, 4, 8, 10, 190), y alcanza normalmente entre los 10 y 30 mm. (8). La forma y aspecto clínico es básicamente similar al de la forma menor, siendo por lo tanto redondeadas, si bien cuando el tamaño es grande pueden aparecer formas más irregulares.

Representan una ulceración más profunda que en las formas menores, pero los bordes no están evertidos ni infiltrados, y cuya base o fondo es limpio y de color blanco amarillento debido a los exudados fibrinoides que pueden llevar a formar un esfacelo amarillento (5). Si la lesión es muy grande puede adquirir una forma crateriforme, y si afecta a las zonas como fondo de vestíbulo o suelo de boca, puede adoptar un aspecto de ulceración lineal.

El tiempo de cicatrización o curación puede alargarse por espacio de más de un mes, lo cual hace que el periodo libre de lesiones o periodo intercrisis prácticamente no exista. Las recidivas se producen pues con menos de un mes de intervalo (3, 4, 8, 10, 190). Si bien ya se ha comentado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de recidivas en la forma mayor y la menor (5).

La resolución de las aftas de tipo mayor según Merchant 1984, y Scully 1989 (8, 10), no suelen dejar cicatriz tampoco. Sin embargo otros autores no están de acuerdo y en la clasificación

original de Lehner y sus posteriores revisiones concedan un 64% de los casos con cicatrización. La causa de este desacuerdo puede deberse a la inclusión o no de las aftas de Sutton entre esta forma de tipo mayor.

La localización de las lesiones sigue los mismos parámetros indicados para la forma menor. Pero además de aparecer en la zona labial, yugal y lingual, a diferencia con la forma menor, es frecuente observar lesiones en el paladar blando, pilares amigdalinos, y faringe (3, 8, 10, 143, 188, 190, 194, 195).

El tiempo de evolución de la enfermedad es superior en esta forma mayor que en la menor, situándose por encima de los 15 años (188).

Los síntomas clínicos acompañantes en esta forma clínica son la presencia de un dolor más intenso, posible presencia de adenopatías, edema o tumefacción en las zonas afectas, sialorrea, febrícula (7, 187) y en ocasiones alteración de la fonación, deglución, o disfagia (9).

C.- Estomatitis aftosa de tipo herpetiforme.

Es la tercera forma clínica descrita por Cooke en 1960. Representa aproximadamente el 8 al 10% de los casos.

La edad de comienzo es ligeramente más tardía que las dos formas anteriores, entre los 20 y los 29 años (10, 188).

El número de lesiones por brote es de 10 a 100, con un tamaño muy pequeño, de 1 a 2 mm. Estas lesiones tienen un aspecto de pequeñas vesículas con una gran tendencia a unirse y simular de esta manera las formas víricas. Por coalescencia pueden alcanzar tamaños mayores.

Las lesiones tardan en desaparecer de 7 a 15 días (3, 4, 197, 8, 10, 5, 190). Si bien, por la gran cantidad de lesiones y su tendencia a confluir existen discrepancias sobre su curación. Unos 3 o 4 días (8) o más de 30 días (10). En ocasiones y por fusión de varias lesiones pueden dejar alguna cicatriz al resolverse.

Respecto a las recurrencias, al igual que la forma mayor, se presentan con intervalos de menos de un mes.

Las zonas de localización de las ulceraciones herpetiformes son las mismas que las descritas para la forma

mayor, si bien también pueden aparecer en paladar duro o en encía.

El aspecto clínico de estas lesiones es muy similar a la infección por el virus del herpes simple. Pequeñas lesiones como vesículas, en gran número, de aspecto arracimado, con tendencia a fusionarse y formar úlceras más grandes, de aspecto irregular, y muy dolorosas (9, 10, 5).

El tiempo de evolución de esta tercera forma clínica es superior a los cinco años, situándose entre la forma mayor y la menor que es la que tiene el menor tiempo de evolución. Sus manifestaciones clínicas son similares a las de la forma mayor.

5.- FORMAS CLINICAS ESPECIALES.

Varios estudios han cifrado en un 8 a un 13% a los pacientes con EAR que presentan las aftas tanto en mucosa oral como genital, siendo catalogados, en un principio, en uno de estos tres grupos; úlcera aguda vulvar, síndrome de Behçet incompleto, o estomatitis aftosa y vulvitis (2, 7).

También tenemos que mencionar la denominada aftosis bipolar de Newman que es una entidad caracterizada por la aparición simultánea de aftas en mucosa oral y genital. Se ha descrito más frecuentemente en mujeres, y sus características clínicas son las de una aftosis mayor (5).

No existe una línea clara de división entre las úlceras orales focales y la participación multifocal de diferentes tejidos que encontramos en el síndrome de Behçet (188), ya que las aftas orales recurrentes solas o en asociación con aftas genitales pueden preceder al cuadro del síndrome de Behçet por unos meses o años (190). La triada clásica que definieron a este síndrome fueron úlceras orales y genitales recurrentes con iridociclitis establecidas Behçet en 1937. Como hemos comentado anteriormente en la etiología en el año 1990 se publican los nuevos criterios que aplica el Grupo Internacional de Estudios de la Enfermedad de Behçet para

diagnosticar esta enfermedad. Estos se basan siempre en la presencia de úlceras bucales y además dos de las manifestaciones siguientes; ulceraciones genitales, lesiones oculares, lesiones en la piel o el test de Pathergy positivo. Apuntando que junto a estas lesiones que consideran diagnósticas existe una gran lista de otras lesiones clínicamente importantes, pero se considera que no existen con la suficiente frecuencia para ser incluidas dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad (196, 197).

Otra de las formas clínicas especiales que tenemos que mencionar es la denominada afta de Sutton o afta gigante de Sutton. Ya el autor cuando la describió (Sutton 1911) la denominó periadenitis mucosa necrótica recidivante. En la actualidad se la considera una forma más del tipo mayor. Se trata de una lesión aftosa que puede afectar a la mucosa bucal, faríngea, o laríngea, de gran tamaño, forma irregular, muy dolorosa y resistente al tratamiento. Comienza con un nódulo subcutáneo pequeño, sobreelevado y eritematoso que crece y acaba ulcerándose. Esta ulceración puede alcanzar un gran tamaño y su reparación puede prolongarse más de un mes dejando en ocasiones bridas o cicatrices. Este tipo de aftas es propio de personas que ya presentan una historia previa de EAR (184, 198). El proceso de formación de un afta de Sutton se produce siempre en la vecindad de una glándula salival menor de manera que la inflamación y necrosis afectan también a esta. El estudio anatomopatológico muestra en efecto la presencia de un infiltrado preferentemente periductal de tipo heterogéneo (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, y algún eosinófilo), una proliferación fibroblástica, y signos de atrofia en algunos elementos glandulares (198).

También tenemos que mencionar que al realizar las valoraciones analíticas en los pacientes con EAR, en aquellos que encontraron desordenes hematológicos asociados con enfermedades sistémica, deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12, se les realizó un estudio de las características clínicas de sus lesiones encontrando pequeñas diferencias lo que llevó a estos autores

(Challacombe 1977) a denominar las lesiones como aftas pseudo-mayores, pseudo-menores, pseudo-herpetiformes.

Las características clínicas más importantes para el diagnóstico de las aftas pseudo-mayores son; la gran prevalencia en hombres, la edad tardía de inicio, la duración de cada episodio tanto como la duración total de la ulceración, y la asociación con enfermedades generales. Los test de laboratorio que determinan la anemia por deficiencia de hierro, y en algunos casos malabsorción.

Las características de las pseudo menores y pseudo herpetiformes que las diferencian de las formas clásicas o verdaderas son; la corta duración de cada episodio tanto como la total duración de la ulceración, la depapilación lingual, la asociación con una enfermedad general, regímenes dietéticos, o toma de medicamentos y la confirmación de las pruebas de laboratorio que muestran anemia macrocítica, deficiencia de vit. B12, ácido fólico y malabsorción.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En un intento de diagnosticar la EAR, han sido buscados por distintos autores, ciertos parámetros de laboratorio que siguiendo las teorías patogénicas de la enfermedad, y los hallazgos clínicos, pudieran definir o caracterizar a este grupo de pacientes.

Dentro de los datos de laboratorio, como hemos comentado anteriormente, se ha relacionado las aftas orales con determinadas alteraciones hematológicas, variando la prevalencia según los distintos autores, así Wray y Challacombe la cifran en un 14%, mientras que Porter y Tyldesley en un 20% (50, 58, 60, 63).

Las alteraciones en el recuento y fórmula no son muy frecuentes en estos pacientes. Se han observado casos aislados de anemia pero los intentos de relacionarla en exámenes sistemáticos de grandes series han fallado (50, 58).

Las anemias observadas en estos pacientes han sido por déficits de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. Por lo tanto son microcíticas, macrocíticas e incluso normocrómicas cuando se combinan varias deficiencias.

Esto, junto con la observación en estos pacientes de presentar disminuido el hierro, la vitamina B12 y el ácido fólico sin llegar a producirse anemia manifiesta, ha llevado a los diferentes autores a recomendar la determinación no solamente de los índices eritrocitarios, sino también del hierro, la vitamina B12 y el ácido fólico.

De estos parámetros, el más variable por las influencias que puede sufrir ha sido el hierro, por lo que Challacombe propone la determinación de la concentración de ferritina sérica, que nos indica los depósitos del mismo. Porter en 1988 y 1992 apunta que cifras de ferritina bajas es la alteración sérica más frecuente que presentan estos pacientes (63,153).

Para valorar la importancia de estos hallazgos Challacombe (58) realizó un estudio comparando los desórdenes hematológicos en los pacientes con EAR y en un grupo control. El grupo control consistió en pacientes con otras lesiones orales ulceradas, pacientes con lesiones orales no ulceradas, y pacientes sanos, obteniendo:

* Que las deficiencias por ácido fólico y vit. B12 tanto con anemia, como sin anemia no fueron significativamente mayores en los pacientes con EAR que en los tres grupos controles, aunque el diagnóstico es muy importante ya que la mayoría de pacientes responden muy bien a la terapia sustitutiva.

* El papel que juega la deficiencia de hierro con o sin anemia es mucho más incierto, ya que esta es encontrada comunmente en el grupo control y solo una pequeña proporción de pacientes responden al tratamiento con hierro. Por lo tanto, los hallazgos de un incremento de la prevalencia de la sideropenia en ambos grupos de pacientes con úlceras orales (EAR, y otras enfermedades ulcerosas), una correlación entre la severidad de la ulceración y la sideropenia, y el fracaso de la respuesta clínica en la mayoría de

pacientes a la terapia sustitutiva, sugieren, que la sideropenia es secundaria en la mayoría de pacientes a la ulceración oral. Sin embargo Hutcheon (56) apunta que este fracaso en la terapia sustitutiva con hierro refleja la dificultad de reemplazar los almacenes del mismo con tratamiento oral.

* La anemia no parece jugar un papel primordial en la patogénesis de la EAR, ya que en series de pacientes con anemia macrocítica, microcítica, o normocítica no se encontró alta incidencia ni prevalencia de EAR. Esto sugiere que la anemia no desempeña un papel etiológico primario en la mayoría de los casos con EAR.

* Revisando las características clínicas de las lesiones ulceradas de estos pacientes con EAR asociadas a las alteraciones hematológicas, este autor ha encontrado ciertas diferencias y se ha introducido la terminología de aftas pseudo-mayores, pseudo-menores, y pseudo-herpetiformes para diferenciarlas (estas características están explicadas en las formas clínicas especiales).

Dentro de las alteraciones hematológicas, pero dejando ya la seria roja e introduciéndonos en la serie blanca. En los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, se ha relacionado la neutropenia con las aftas orales, por lo tanto es otro parámetro que tendremos que determinar en este grupo de pacientes.

Como hemos comentado en la etiología la neutropenia o agranulocitosis puede ser debida a una aplasia de médula ósea debida a algunas drogas o enfermedades cursando con úlceras orales y particularmente faríngeas. Existen sin embargo, severas manifestaciones sistémicas que le otorgan a las úlceras orales una importancia secundaria. Estas ideas no son afirmadas por el grupo de Scully y Porter quienes hallan que las úlceras orales pueden ser la única manifestación clínica de la neutropenia (42).

También pueden ser la única manifestación en los pacientes con neutropenia cíclica, siendo de tipo mayor y muestran un paralelismo con la disminución de los neutrófilos, cuya periodicidad suele ser de 21 días. Sin embargo la prevalencia de la neutropenia en la EAR no puede ser valorada por ser excepcionalmente baja, por lo tanto más que una característica analítica de los pacientes con EAR, cifras bajas de neutrófilos sirven

para plantearse el diagnóstico diferencial con la neutropenia cíclica (41).

Dejando ya la hematología, pasamos a la inmunología y vemos que diversos componentes que forman parte de las reacciones inmunológicas han sido determinados en sangre en un intento de esclarecer su participación en la patogenia de la EAR.

Como hemos comentado en dicho apartado, se determinaron las inmunoglobulinas séricas obteniendo diversos resultados. Lehner en 1969 detecta un ligero aumento en suero de IgA e IgG especialmente en la forma mayor de EAR (144). Sin embargo, las concentraciones de IgA en saliva en la EAR entran dentro de los límites normales.

Scully (150) reporta niveles séricos incrementados de IgD e IgE. Es posible, que los cambios observados en los niveles de inmunoglobulinas se relacionen con un efecto secundario inespecífico a la ulceración mucosa.

Porter en 1993 halla elevadas las inmunoglobulinas séricas principalmente la IgM (153).

Los componentes del complemento han recibido escasa atención aunque recientemente han sido valoradas sus concentraciones en sangre en un intento de determinar su participación en la EAR, observando concentraciones normales de C3 y C4 en sangre (163, 164)

Las concentraciones de C9, proteína C reactiva, y alfa antitripsina en el suero de 40 pacientes con EAR y síndrome de Behçet mostraron un aumento de la cantidad de PCR en el síndrome de Behçet, y un aumento de la cantidad de C9 en el síndrome de Behçet y en la EAR (165, 166).

No se conocen ciertamente el papel que pueden jugar los componentes del complemento en la lisis de las células afectadas en el síndrome de Behçet, o si se liberan mediadores en la fase aguda durante la inflamación epitelial, pero la alfa-1-antitripsina no estuvo aumentada.

Como el C9 y la PCR están aumentadas significativamente en el síndrome de Behçet en comparación con la EAR, se ha postulado que estas pueden estar implicadas en la

transición de úlcera oral focal a multifocal en el síndrome de Behçet. El examen histológico de las lesiones ulceradas apoyan la hipótesis de que el paso de las úlceras orales focales al síndrome de Behçet multisistémico puede estar asociado con la activación del complemento y la formación de inmunocomplejos.

Scully en 1982 determina en sangre periférica de los pacientes con EAR un aumento de la microglobulina beta2, apuntando que el aumento de las concentraciones séricas de C9 y beta2-microglobulina son de significado incierto en la inmunopatogénesis de la EAR, y simplemente podrían representar una respuesta inespecífica en la fase aguda (151).

Levinsky en 1978 (162) determina inmunocomplejos circulante en pacientes con EAR, pero no se ha identificado el componente antigénico. Los inmunocomplejos pueden contener IgG, IgM, o IgA (149) resultando interesante en vista al aumento de IgA en el suero de alguno de estos pacientes .

Porter en 1993 concluye su trabajo determinando que los niveles de inmunoglobulinas séricas estuvieron generalmente dentro del rango de normalidad, y los anticuerpos tisulares y los inmunocomplejos circulantes fueron raramente detectados o estuvieron presentes a títulos insignificantes (153).

También se han realizado en estos pacientes valoraciones de iones como el cinc. La posibilidad de que una deficiencia de cinc pudiera causar la EAR fue suscitada por el aparente efecto beneficioso de la suplementación con cinc obtenida por Merchant en 1977, pero esto no ha sido confirmado (84). Wray en 1982 halla unos niveles séricos de cinc normales entre los pacientes con EAR (86).

Uno de los últimos estudios publicado que ya ha sido mencionado anteriormente en la etiopatogenia es el de O'Farrelly en 1991 (76), los cuales en un intento de identificar aquellos pacientes con EAR que se beneficiarían de la retirada del gluten de sus dietas, por lo tanto son sensibles al mismo pero sin llegar a producirse lesiones histológicas en su intestino, que los diagnostiquen como enfermos celíacos, propone la valoración de la respuesta humoral a una proteína purificada del trigo, la gliadina,

mediante la determinación de anticuerpos contra la alfa gliadina, concluyendo que un 25% de pacientes con EAR los cuales no tienen enfermedad celíaca tenían úlceras orales sensibles al gluten pudiendo ser determinados por la identificación de esta globulina, perteneciente al grupo de IgA.

ANATOMIA PATOLOGICA

El estudio anatomopatológico y la inmunofluorescencia directa de las lesiones no es específico de la EAR, por lo tanto, sin una buena historia clínica es difícil establecer el diagnóstico, si bien es de gran utilidad para descartar la presencia de otras afecciones, por lo tanto la realización de las biopsias sólo estará justificada por motivos de investigación o por dudas diagnósticas con otras lesiones ulcerosas (211).

Empezaremos con los hallazgos descritos por los diferentes autores en la mucosa sana del paciente con EAR que presenta ligeros cambios con un aumento de la colagenización del tejido conjuntivo y presencia ocasional de células inflamatorias en la lámina propia. Así mismo, las glándulas salivares menores manifiestan una fibrosis focal periductal y perialveolar, un grado de ectasia ductal y un ligero infiltrado focal de células inflamatorias crónicas (7).

En el periodo preulcerativo, se aprecian los primeros cambios histopatológicos. Aunque algunos autores como Graykowsky en 1966 postulan que la lesión se inicia en las cercanías de un ductus de la salida de las glándulas salivales menores por alteración de este, se sabe que el proceso ulcerativo tiene su inicio en zonas más profundas del epitelio. Se piensa que el

proceso se inicia con la degeneración vacuolar de las células de la capa basal (184, 199) con la presencia de linfocitos atípicos en el interior del estrato espinoso (200), o con la presencia de células apoptóticas que atraerían a las células mononucleares iniciando el proceso (202, 203). Sin embargo, lo que parece claro, es que el primer fenómeno que acontece en el área ulcerada es el acumulo de células inflamatorias mononucleares linfoides (8, 189) y que los cambios epiteliales se producirían subsecuentemente. Esto fue demostrado por Dolby en 1970 mediante un experimento en el que se comparó la histología de las lesiones aftosas con un fenómeno de hipersensibilidad retardada, determinando que "sin infiltrado celular no existen cambios epiteliales" (204, 205).

Se inician pues los fenómenos degenerativos a nivel de las células de la capa basal. El infiltrado de linfocitos, inicialmente poco denso, se hace mayor y se produce un edema subepitelial y degeneración vacuolar de las células de la capa basal y de las células epiteliales más profundas. Ello conlleva la formación de vesículas intraepiteliales (189), aunque en ocasiones se pueden apreciar vesículas subepiteliales (147). El infiltrado linfomonocítico se amplía y comienza a introducirse en el interior del epitelio aumentando así los cambios degenerativos intraepiteliales cuya progresión hacia el exterior acaba formando la ulceración (147, 7, 189, 206, 203).

Se ha descrito la presencia de hiperplasia (199, 147) y ligera displasia (147) en las células epiteliales. Al microscopio electrónico se pueden apreciar más cuales son los cambios iniciales que se producen en estas células; vemos la existencia de una vacuolización perinuclear con presencia de gránulos de glucógeno y apotonamiento de las tonofibrillas. Las uniones desmosómicas, más laxas, todavía permanecen, y pueden reconocerse lisosomas tanto intracelulares como intercelulares (201), estas células electrodensas se corresponderían con las células oscuras denominadas apoptóticas que presentan un encogimiento del núcleo y del citoplasma y formación de vacuolas por contracción (203). De esta manera, los cambios degenerativos en las células espinosas podrían estar desencadenados por la activación de estos lisosomas por estímulos químicos, físicos, o biológicos (201) o bien se

iniciarían al fagocitar las células inflamatorias estas células apoptóticas.

Un análisis más detallado de las características, al microscopio electrónico, de estas células epiteliales realizado por Luzardo (207) puso de manifiesto la presencia de cuerpos densos que se corresponden con lisosomas primarios. Un retículo endoplásmico rugoso distendido en algunas zonas y conteniendo un material electrodenso. Presencia de vacuolas digestivas, un aparato de Golgi prominente, y gran cantidad de vacuolas autofágicas. A su vez existe un notable descenso en los tonofilamentos, una evidente alteración en la morfología de las mitocondrias, rotura de desmosomas y edema intracelular. Todos estos hallazgos sugieren una actividad autofágica aumentada en los queratinocitos (207).

En el periodo ulcerativo hay una pérdida de sustancia en el epitelio, pero los parámetros como la profundidad y la presencia en el fondo de restos necróticos y de diversos tipos de células, variaron dependiendo de la agresividad de la lesión y de su tiempo de evolución (tesis). una vez establecida la brecha se produce el acumulo de neutrófilos en la zona central. En los márgenes de la úlcera persiste el infiltrado e tipo linfocítico, y los fenómenos de necrosis se reproducen a nivel de la capa basal y van ascendiendo en el epitelio agrandando la ulceración (7, 147, 189).

Una vez establecida la ulceración predominan en el centro de la misma los neutrófilos. Entre ellos macrófagos cargados con fagolisosomas conteniendo restos celulares de los granulocitos neutrófilos. Así como extravasaciones de eritrocitos en la propia úlcera y en los bordes (208). Si el predominio de granulocitos neutrófilos es grande en el centro de la ulceración, en los bordes y por debajo de la misma, en cambio, sigue predominando el infiltrado de tipo linfocítico (7, 147, 184, 189, 201, 203, 206, 208, 209).

El infiltrado de células linfocíticas se hace intenso en los bordes de la ulceración y puede adquirir una distribución perivascular (189). Se aprecian cambios edematosos en las fibras de colágena con separación de sus haces. La expansión de la úlcera

con la pérdida de epitelio produce una gruesa membrana fibropurulenta en la que predominan los neutrófilos.

En la zona más profunda de la ulceración, la infiltración por neutrófilos puede ser tan intensa que destruya la arquitectura normal de la lámina propia. Pueden apreciarse células plasmáticas, eosinófilos y células cebadas.

Con el paso del tiempo, de 3 a 10 días, se mantiene la lesión habiendo cesado su expansión. El infiltrado se hace más intenso, cambia en su composición y aparecen más células plasmáticas y eosinófilos. La infiltración puede extenderse profundamente llegando hasta el músculo esquelético subyacente, si bien esto no implica que las fibras musculares puedan llegar a afectarse (189).

Otros autores, como Schroeder en 1983 (209), estiman que no existe grandes diferencias en el tipo de infiltrado que acompañan a las lesiones aftosas sea cual sea su estado evolutivo.

Similares resultados obtuvieron Müller en 1982 en el infiltrado de las úlceras de Behçet (210)

Según los trabajos de Honma (202, 201) es posible diferenciar los infiltrados presentes en las úlceras de la EAR de los del síndrome de Behçet. Así las células fagocíticas mononucleares adheridas a las células espinosas (llamadas por el autor células reticulares) difieren en su morfología de los macrófagos del sistema monocito-macrófago comúnmente observado en las ulceraciones del síndrome de Behçet. Las primeras, las células reticulares, tienen sus precursores en los macrófagos fijos en los nódulos linfáticos regionales, actúan bajo la influencia de estos, y por lo tanto solo pueden apreciarse en la mucosa oral. Los segundos, los macrófagos, tienen como precursores los monocitos circulantes y por lo tanto las lesiones en el síndrome de Behçet pueden aparecer en diversos órganos como la piel, genitales, a nivel ocular, y articulaciones.

A microscopia electrónica las células reticulares se presentan con prolongaciones citoplasmáticas o pseudópodos, mitocondrias circulares, poco RER, algún polirribosoma, y pocos lisosomas. El núcleo presenta finas indentaciones y la eucromatina está finamente dispersa en el carioplasma, no pudiéndose ver la heterocromatina. En algunas ocasiones se puede ver un aparato de

Golgi prominente, abundantes gránulos vesiculares, lisosomas, y fagosomas.

Los macrófagos vistos en el SB presentan, al igual que las anteriores, un citoplasma con mitocondrias, aparato de Golgi, lisosomas y algunas vesículas. Pero a diferencia de éstas un núcleo indentado con heterocromatina a lo largo de toda la membrana nuclear y más electrodensos.

En el periodo de remisión, un tejido de granulación sostiene a la placa fibropurulenta y contiene numerosos capilares inmaduros tapizados por células endoteliales y rodeados de tejido fibroso laxo. Las células epiteliales proliferan mostrando algunas mitosis y cerrando progresivamente la zona ulcerada desde los márgenes hacia el centro. Con el paso del tiempo el tejido de granulación sufre una colagenización con un descenso de su vascularización. Se restablece la integridad del epitelio, y en profundidad puede apreciarse todavía alguna célula inflamatoria crónica, como las células plasmáticas (189) o las células cebadas (7).

A las cinco semanas de la curación de una lesión aftosa todavía se podía advertir una lámina propia edematosa, un tejido conjuntivo colagenizado, y una perifibrosis de los haces del músculo esquelético subyacente (7). También pueden persistir ligeras alteraciones de las glándulas salivares menores como fibrosis periductal y perialveolar, un grado de ectasia ductal y un ligero infiltrado focal de células inflamatorias crónicas (189).

Esparza en 1990 realizó estudios de las muestras de estos pacientes por inmunofluorescencia directa (IFD) examinándose la presencia de IgG, IgM, IgA y la fracción C3 del complemento, siendo el hallazgo más frecuente el depósito de C3 en las paredes de los vasos del conjuntivo. No parece existir ningún patrón específico de IFD que permita diagnosticar por este método la presencia de EAR, no obteniendo marcadas positividads en el depósito a nivel de la membrana basal ni en la sustancia intercelular. Tampoco fue posible diferenciar, por los hallazgos en la FDI, los casos de aftas mayores de los de aftas menores (211).

TRATAMIENTO

Debido probablemente a la etiología incierta y a la patogenia en parte desconocida de la EAR muchos y muy diversos han sido los tratamientos administrados para el control de la misma, y lo único que hemos llegado a obtener ha sido una disminución o incluso según el grado de afectación desaparición de la sintomatología, y en el mejor de los casos una reducción del número de recidivas, pero nunca un control completo de la enfermedad con desaparición total de los brotes.

Actualmente se están introduciendo nuevos fármacos, los inmunomoduladores, pero por el momento se necesitan más estudios clínicos.

Antes de entrar en el tratamiento farmacológico de la EAR tenemos que descartar una serie de enfermedades sistémicas que ya comentamos en los factores etiológicos que cursaban con brotes de aftas orales idénticas a las de la EAR pero que desaparecían al curar o controlar la enfermedad. El primer paso sería descartar dichas alteraciones sistémicas tales como alteraciones en la función o número de neutrófilos, fiebre periódica-faringitis-aftas orales, enfermedades inflamatorias gastrointestinales como son la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, síndromes de malabsorción como la enfermedad celiaca, o el Síndrome de Behcets, y si existieran tratarlas.

El siguiente paso en el tratamiento de las aftas es identificar los factores precipitantes o predisponentes y aplicar si es posible un tratamiento correctivo. Dentro de estos factores se han descrito deficiencias de Hierro, Vitamina B₁₂, y Ac. Fólico. La normalización de los mismos por tratamiento correctivo ha mejorado en estos pacientes notablemente sus aftas, pero los trabajos han confirmado que mientras el ácido fólico y la vitamina

B12 son fáciles de reponer, las mayores dificultades las encontramos en la reposición de los depósitos de hierro por vía oral, teniendo que recurrir a veces a la vía parenteral.

Otras deficiencias nutricionales específicamente de vitamina B1 (Tiamina), B12 (Rivoflavina) y B6 (piridoxina) también se han asociado con las aftas y su corrección llevó a una reducción significativa de las úlceras (65).

La eliminación de las dietas de alimentos alergénicos también puede contribuir a disminuir los brotes de aftas. El problema que se plantea con este tipo de terapia es que son dietas muy difíciles de llevar y de valorar, aunque hay estudios que apoyan su puesta en práctica (70).

A pesar de esta controversia Hay en 1984 recomienda que los pacientes resistentes a otras formas de tratamiento sean sometidos a un análisis de eliminación de alérgenos de la dieta si no existe ninguna contraindicación médica (73).

Las oscilaciones hormonales también han sido descritas como factores precipitantes en un grupo de pacientes, por lo tanto también se ha estudiado la terapia con hormonas sexuales:

-tratamiento con estrógenos andrógenos y progesterona por Sircus sin la obtención de respuesta(2).

-anabolizantes como la metil-androstenolona y lisina por Papanayotou obteniendo resultados satisfactorios (115) y sin lisina por Hyman (116).

-preparados de progesterona y progesterona depot obteniendo un control de las úlceras (212,113).

-No todos hallaron buenos resultados con la progesterona y estudiaron la utilización de testosterona, obteniendo buenos resultados mientras su concentración permanecía por encima de la normalidad (213).

También tenemos que descartar la existencia de factores locales precipitantes como traumatismos mecánicos orales incluyendo costumbres patológicas adquiridas por el paciente como pueden ser chupar bolígrafos, uñas, mordisqueamiento de mucosas

etc... aconsejando cambios en los hábitos de comida o cepillado de los dientes y anotando todo tipo de tratamiento dental al que se ha sometido el paciente y puede actuar como precipitante de la lesión.

La disminución del estrés puede contribuir a la disminución del número de brotes. Así Craig en 1982 publica una respuesta positiva de estos pacientes al ser tratados con Hipnóticos.

En el siguiente paso ya entramos en el tratamiento farmacológico propiamente dicho, y este ha sido muy variable y amplio debido al desconocimiento de parte de la etiopatogenia de la enfermedad, a la ausencia de resultados completamente satisfactorios obtenidos con los mismos, así como a los efectos secundarios que presentan muchos de estos fármacos.

Las vías de administración también han sido múltiples, dependiendo muchas veces de la gravedad y localización de las úlceras la elección de una u otra.

Debido a la gran cantidad de fármacos y estudios realizados sobre el tema, y como sale fuera de los objetivos de este trabajo, nos limitaremos a realizar una descripción simple de los tratamientos utilizados así como los trabajos que los apoyan.

Vamos primero a describir los tratamientos locales que se han utilizado o se utilizan, para luego pasar a describir los administrados por vía general.

1- TRATAMIENTOS LOCALES

Dentro de los mismos tenemos los productos farmacológicos utilizados principalmente con el objeto de evitar la sobreinfección de las úlceras, acelerando por lo tanto su proceso de curación: - **gluconato de clorhexidina**; colutorio al 0,2% al 0,1%, y como gel al 1%. (214, 215, 216) o con adhesivos tisulares para su aplicación (217) obteniendo resultados satisfactorios. Sin embargo un estudio con Hidrocloruro de Benzidamida, Gluconato de Clorhexidina, y placebo, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos por los tres tipos de enjuagues (218).

- **cloranfenicol oxitetraciclinas y las tetraciclinas.** no se ha demostrado su eficacia clínica.

- **tetraciclinas** en forma de colutorio son efectivas por acortar la duración de las úlceras y su sintomatología (219, 220). También se ha asociado a la **anfotericina** (221).

Como tratamiento sintomático y utilizado también en forma de colutorio tenemos el **hidrocloruro de bencidamina.** es un analgésico antiinflamatorio no salicílico del grupo de los indoles. No encontró otro efecto terapéutico sobre las lesiones aftosas que el analgésico (222).

También se ha estudiado la utilización de antiulcerosos y protectores de la mucosa gástrica como es la **carbenoxolona sódica** en forma de gel al 2%, tabletas masticadas, y en enjuagues obteniendo resultados satisfactorios (223).

Uno de los fármacos principales en el tratamiento de estas lesiones vienen siendo los **corticoides** y si la gravedad lo permite, la vía de elección es la local por disminuir así las reacciones adversas (6). Se han empleado distintos tipos de corticoides según diferente autores:

-hemisuccinato sódico de Hidrocortisona (224)

-acetónido de Triamcinolona introduciendo del mismo en el emoliente de la pasta dental (226), en un gel de glicirricina hidrosoluble (225), en pomada de acetónido de Triamcinolona al 0,1% en Orabase (227), y con suspensión acuosa de acetónido de Triamcinolona al 0,1% ó 0,2% (228).

-flucinonida en Orabase al 0,05% (229).

-valerato de Betametasona en aerosol (230).

-17-Benzoato de Betametasona en una base de gel soluble(231).

- pivalato de Flumetasona.

- fluocinolona al 0'05% (232), y el 17 propionato de clobetasol al 0'05% (233) siendo este último un esteróide tópico muy potente con propiedades vasoconstrictoras, antiinflamatorias, y

antiproliferativas que le proporcionan un efecto superior al resto de esteroides utilizados (234).

Se han utilizado distintas formulaciones para obtener mejor adherencia y estabilidad en la cavidad oral (235).

Las dosis de administración varían poco entre los distintos autores recomendando todos ellos de 3 a 5 aplicaciones diarias mientras duren las lesiones y siempre iniciando las mismas en las primeras fases de la clínica.

Entre la aplicación tópica y la general tenemos las infiltraciones perilesionales se infiltra alrededor de la misma triamcinolona (depot) 40 mg cada 10 días mientras persista (6).

Con el objeto de estimular el sistema de defensa salivar, se estudió la utilización de pasta dental conteniendo **enzimas generadoras de peroxidasa** tales como la aminoglucosidasa y la gluco-oxidasa capaces de estimular este sistema antibacteriano (236, 237). No se obtuvieron resultados satisfactorios del todo por lo que se plantea aumentar los efectos antibacterianos, para esto asocia en forma en forma de colutorio los enzimas y dos sales la hidroxiquinolona y el zinc cuyos efectos "in vitro" para inhibir la formación de ácido bacteriano estaban ya demostrados. Los resultados obtenidos indicaron que estos enjuagues podían ser efectivos en el tratamiento de los pacientes con aftas (238) .

El ácido cromoglicólico y el cromoglicato disódico presentan una actividad reguladora e inhibidora de la degranulación de los mastocitos (239). Se plantea su administración en forma de tabletas (240, 241), y en forma de pasta dental, aunque hay estudios que no encuentran su eficacia, (242).

2- TRATAMIENTO GENERAL

Recurrimos a esta vía de administración o bien por ser la más correcta para aplicar el fármaco, o bien por que por la gravedad de las lesiones se requiere mayor absorción del mismo.

Los **corticoides**, cuando estamos ante pacientes cuya severidad de sus úlceras, tanto en cuanto al tamaño como por la continuidad de los brotes, no responden favorablemente a la administración por las vías anteriormente citadas, o a otras alternativas de tratamiento, se plantea en ellos la necesidad de elegir la vía de administración general. Parece que todos los autores coinciden en dar Prednisona (6, 191, 243).

Gatot en 1984 propone, en base a la acción de inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, y por sus efectos terapéuticos obtenidos en el síndrome de Behçet mucocutáneo, la aplicación de **colchicina** en la EAR (244). Del mismo se publica el tratamiento con colchicina como terapia alternativa para las aftas de tipo mayor (245, 246). También se propone la asociación de talidomida y colchicina para el tratamiento del síndrome de Behçet y la EAR (248).

Uno de los fármacos más estudiados como alternativa para el tratamiento de las aftas, sobre todo las de tipo mayor o más agresivas ha sido la **talidomida**. Parece ejercer su actividad farmacológica principalmente a través de sus efectos antiinflamatorios particularmente inhibiendo la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos con antagonismo de los mediadores como las prostaglandinas, histamina, 5-OH-triptamina, y acetilcolina, además puede presentar efectos inmunosupresores tanto del sistema inmune humoral como celular. Han sido mucho los estudios que han verificado sus efectos beneficiosos en las aftas orales (249, 250, 251, 252, 253, 254). Todos estos trabajos concluyen considerando la talidomida efectiva para el tratamiento de las aftas severas, siempre como alternativa a los otros tratamientos existentes, y sin olvidar sus riesgos (255).

Por último comentar las publicaciones realizadas por Youle en 1989 (257) sobre la aplicación de la talidomida a pacientes HIV positivos con úlceras orales aftosas resistentes a otros tratamientos.

Otro grupo de fármacos que se ha estudiado para el tratamiento de la EAR son los inmunosupresores como la **azatioprina**, pero por su toxicidad tiene que ser reservada su aplicación solamente en los casos en que los otros tratamientos fallan (258). Recientemente Brown en 1990 (259) la introduce en el tratamiento de un caso de aftas mayores (100 mg/día) junto con enjuagues con Dexametasona obteniendo una desaparición de las lesiones.

Lehner en 1976 plantea la posible controversia en el tratamiento de las EAR al aplicar por un lado las drogas antiinflamatorias e inmunosupresoras y por otro lado la introducción de los inmunoestimulantes iniciados con la administración del **factor de transferencia** (260). El factor de transferencia es un material de bajo peso molecular extraído de los leucocitos humanos viables, cuya naturaleza exacta no es del todo conocida. Sus componentes poseen la capacidad de estimular a los linfocitos T y es por ello que se ha propuesto su utilización en el tratamiento de la estomatitis aftosa.

Dentro también de este grupo de fármacos inmunomoduladores o inmunoestimulantes está el **levamisol**. Es un producto con actividad antiparasitaria (antihelmíntico), estimula la respuesta inmunitaria por cuanto, en determinados modelos, normaliza la función de los linfocitos T, fagocitos mononucleares, y linfocitos polimorfonucleares, si previamente está deprimida. Incrementa la magnitud de la respuesta inmunitaria diferida, mediada por linfocitos T (261, 262, 263, 265). Muchas investigaciones han valorado el Levamisol en estudios clínicos a doble ciego proporcionando resultados controvertidos, mostrando que el Levamisol disminuida la frecuencia, dolor y duración de las lesiones orales (266, 267, 268). Otros estudios no hallaron diferencias estadísticamente significativas (269, 263, 270).

Muy semejante al fármaco anterior y dentro del capítulo de inmunomoduladores se propone la utilización de la **isoprinosina** (271) que fue introducida en la farmacología como agente antivírico y antitumoral, y en la actualidad se le considera

como un compuesto inmunomodulador con propiedades algo superiores al Levamisol.

otra sustancia estudiada dentro del grupo de los inmunorreguladores es el **anapsos** con efectos inmunomoduladores. Su mecanismo de acción consiste en un aumento de los linfocitos OKT8, sin alterar la proporción de OKT4, OKT3 (272).

Recientemente se ha investigado la administración de una sustancia denominado **interferón** en estos pacientes, también con propiedades inmunoestimulantes. Su aplicación se ha mostrado eficaz en enfermedades de base inmunitaria (273, 274). Se estudia su administración de bajas dosis de interferón alfa (1.200 UI de HuIFN alfa, en enjuagues) en pacientes con aftas mayores como alternativa para el tratamiento con Colchicina y Talidomida (275).

Se han utilizado también las **gammaglobulinas** humanas inespecíficas en dosis de 160-800 UI diarias mientras dura el brote de aftas con resultados muy pobres. (276).

Recientemente Pedersen en 1990 (277) publicó una investigación sobre un producto denominado **long vital**, constituido por un complejo vitamínico completo. Su mecanismo de acción debe inscribirse dentro de los inmunorreguladores, a pesar de que la gran cantidad de productos presentes en el preparado impida conocer con exactitud cual es el principio activo que ejerce mayor efecto (278).

Con todos estos fármacos dejamos el apartado de los inmunomoduladores e inmunoestimulantes y entramos en la descripción de de otras drogas que por su distintas acciones farmacológicas no se han podido incluir en ninguno de los apartados anteriores.

Fenelzina (279, 280), siendo este fármaco un antidepresivo inhibidor de la MAO. No se han hecho estudios clínicos sobre la efectividad de este fármaco y Lejonc en 1985 (281) señala que los fármacos inhibidores de la MAO tienen que

administrarse con una dieta especial con bajo contenido en tiramina para evitar una crisis hipertensiva ("reacción del queso") recalcando que podría ser la dieta estricta a base de la eliminación de ciertos alimentos astringentes la que causaría la desaparición de las lesiones.

También se ha estudiado sobre la administración de **sulfato de cinc** dando resultados claramente contrapuestos (84, 85, 86).

Aparte del preparado que ya hemos mencionado anteriormente propuesto por Pedersen, del que forma parte un complejo vitamínico, son varios los trabajos que afirman que las **vitaminas** son beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con EAR disminuyendo la frecuencia de brotes (65)

Ha sido estudiado el efecto de la administración de **aciclovir** con el objeto de prevenir los brotes de aftas, en base al posible componente viral que se ha sugerido, aunque no se ha llegado a establecer, concluyendo que no es efectivo en la prevención de los brotes de aftas (282).

También se ha utilizado la **dapsona**, que es una sulfona ampliamente utilizada en el tratamiento de la lepra y que ha sido utilizada también con relativo éxito para controlar las ulceraciones en la enfermedad de Behçet. Su mecanismo de acción no es del todo bien conocido aunque se cree que actúa sobre la función linfocitaria (283, 284, 285).

La terapia con rayos **laser** de baja frecuencia, por sus efectos antiinflamatorios también ha sido propuesta también en el tratamiento de las úlceras (286, 287, 290).

Como hemos comentado anteriormente, la nicotina parece ejercer un efecto protector frente a la aparición de úlceras aftosas, llegando incluso a administrar **tabletas de nicotina** (288, 289).

También ha sido ampliamente reconocido que los **placebos** utilizados en los estudios a doble ciego son métodos terapéuticos potencialmente efectivos para la EAR debido a la participación de los factores emocionales en la enfermedad. En ningún otro problema oral los placebos han demostrado ser efectivos en estudios a corto tiempo (290).

OBJETIVOS

Como hemos visto, la EAR es una entidad caracterizada por lesiones clínicas bien definidas localizadas en la mucosa oral que siguen un patrón de ulceraciones recurrentes. Su patología después del análisis de los distintos trabajos y por la gran cantidad de evidencias acumuladas se centra en una alteración de base inmunológica con un factor genético predisponente y ciertos factores desencadenantes sistémicos o locales.

Nos planteamos un estudio clínico, evolutivo y de laboratorio en estos pacientes con los siguientes objetivos:

1° Analizar en nuestros pacientes con aftas sus características clínicas, así como los patrones evolutivos tras un seguimiento de cinco años.

2° Realizar un estudio de laboratorio en los pacientes con aftas, comparándolos con otro grupo control, intentando detectar las alteraciones analíticas en sangre periférica que fueran diferenciales entre ambos grupos.

3° Estudiar aquellos parámetros clínicos y de laboratorio que fueran diferenciales entre las aftas menores, mayores y las ulceraciones herpetiformes recurrentes.

4° analizar, si además del número de brotes, existían algunos datos clínicos o analíticos que diferenciaron al subgrupo de pacientes con brotes continuos de aquellos con periodos libres de lesiones.

MATERIAL Y METODOS

Dentro del capítulo de material y métodos describiremos los siguientes apartados :

I - PACIENTES Y MATERIALES EMPLEADOS EN EL PROTOCOLO

II- METODOLOGIA

I- PACIENTES Y MATERIALES EMPLEADOS EN EL PROTOCOLO :

En el estudio fueron examinados ciento veintisiete sujetos que se distribuyeron en dos grupos:

A- setenta y un pacientes afectados de estomatitis aftosa recidivante (EAR).

B- cincuenta y seis sujetos sanos, tomados como grupo control.

GRUPO A ;

Dentro de este grupo incluimos a los pacientes afectados de EAR y todos ellos **procedían** de la unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Los pacientes incluidos cumplían los siguientes **requisitos**:

-fueron todos ellos diagnosticados clínicamente de EAR, debiendo de haber padecido, al menos, dos episodios de lesiones ulcerosas durante el último año.

-la sospecha o presencia de otra enfermedad ulcerativa mucosa (diferente a la EAR) o enfermedad cutánea que pudiera asociarse con lesiones orales, era motivo de su exclusión.

-accedieron voluntariamente a someterse a un estudio completo de laboratorio.

-los pacientes no debían estar sometidos a ningún tipo de tratamiento, local ni general, para su problema oral, en el momento de realizar el estudio del laboratorio, ni un mes anterior.

-se les realizaron revisiones periódicas en nuestro departamento durante un periodo de cinco años.

Así incluimos en el estudio setenta y uno pacientes de los ciento diez y siete registrados que padecían de EAR, por no querer muchos de ellos someterse a un estudio de laboratorio completo, y por no querer o poder someterse a revisiones periódicas, o no cumplir las condiciones anteriores.

De los setenta y uno pacientes 22 eran varones y 49 hembras. La media de edad era de 37 años.

GRUPO B ;

Las personas incluidas en este grupo fueron sujetos sanos tomados como grupo control. Procedían de las primeras visitas que se realizan en la unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia con el fin de organizar la distribución de los mismos hacia los distintos departamentos de dicha facultad donde necesitaban ser atendidos por problemas dentales sin estar afectados por ningún tipo de patología de su mucosa oral.

Fueron incluidos los sujetos que cumplían los siguientes requisitos :

-no podían padecer ninguna enfermedad sistémica, ni ninguna alteración de sus mucosas orales

-tenían que estar libres de cualquier tipo de tratamiento tanto sistémico como local

-y por último procuramos que la muestra fuera lo más homogénea posible en cuanto a la edad y sexo con respecto al grupo experimental, sin mostrarnos diferencias significativas en la edad media y sexo.

Todos ellos, tanto los pacientes del grupo A como los del grupo B fueron citados en la Facultad de Medicina y Odontología concretamente en la unidad de Medicina Bucal de la Clínica Odontológica, donde se les realizó una historia clínica general y específica para los pacientes con aftas y se les pidió el mismo protocolo de laboratorio.

II-METODOLOGIA

Se realizó una historia clínica general para ambos grupos de pacientes. A los del grupo A se les pasó un protocolo clínico y evolutivo de la EAR, posteriormente a todos, tanto del grupo control como los que padecían de EAR se les pidieron los mismos análisis de laboratorio.

- 1- PROTOCOLO CLINICO DE EAR
- 2- ANALISIS DE LABORATORIO
- 3- PROTOCOLO EVOLUTIVO DE EAR
- 4-ESTUDIO ESTADISTICO

1- EI PROTOCOLO CLINICO DE EAR.

Lo dividimos en una serie de apartados;

A- Datos personales;

De filiación y número de historia clínica, para estar correlacionado en todo momento con la historia clínica general de dicho paciente.

El **sexo** del mismo lo registramos con un 1 para varones y con un 2 para hembras, y la **edad** la agrupamos por décadas para codificarla y así poderlas valorar estadísticamente.

B- Antecedentes familiares;

Aquí incluimos en primer lugar la existencia de aftas de repetición en algún **familiar** del paciente. Y si el paciente había tenido **descendencia** preguntamos si en ella se habían manifestado las aftas bucales.

C- Factores generales asociados;

Estudiamos posteriormente la presencia de factores generales asociados a las lesiones bucales, como son la existencia de algún tipo de **enfermedades alérgicas** ya que se ha descrito una mayor prevalencia de atopia entre estos pacientes.

Indagamos también sobre si padecía algún tipo de **enfermedad endocrina**; diabetes, enfermedades tiroideas etc...

Si presentaba algún tipo de lesión en **piel u otras mucosas** preguntando sobre todo por las mucosas oculares, y por las mucosas genitales.

Si existía algún tipo de **enfermedad psicopatológica** en el paciente, todas ellas recogidas solo por medio de la anamnesis.

Preguntamos por la existencia de **enfermedades digestivas**, o proceso inflamatorio intestinal, como son la enfermedad de Crohn, y la colitis ulcerativa, por la frecuencia de asociación con ellos, así como de procesos de malabsorción como la enfermedad celiaca, por la mayor prevalencia que encuentran algunos autores de esta enfermedad en los pacientes con EAR.

Y sensibilidad a algún tipo de **alimento**, como apuntan algunos trabajos que hablan de hipersensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca, que responden a la retirada de gluten de sus dietas. Igual que al gluten, en otros estudios se ha buscado sensibilidad a otros alérgenos alimentarios como pueden ser, proteínas de leche de vaca, colorantes, conservantes, también se han descrito casos de sensibilidad al ácido cítrico, ascórbico, y ácido acético. Se preguntó por lo tanto al paciente si encontraba alguna relación entre la instauración de sus úlceras con la exposición a ciertos alimentos.

Por último dentro de este apartado incluimos **otras enfermedades** que nos pudiera apuntar el paciente, preguntando nosotros concretamente por la presencia de patología articular como la presentada en el síndrome de Behçet, faringitis como el síndrome de fiebre periódica faringitis y estomatitis aftosa, infecciones de repetición como en la neutropenia cíclica y disfunción en los neutrófilos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Interrogamos a nuestras pacientes si relacionaban la aparición de brotes con el **ciclo menstrual**, y si localizaban los mismos en la segunda mitad del ciclo. Así como la disminución de los brotes aftosos en los **embarazos**, y un aumento de los mismos después del parto.

El registro de la existencia o no de estas alteraciones lo realizamos codificando con un 1 cuando existían, y con un 2 cuando

estaban ausentes.

D- Antecedentes traumáticos;

Primero preguntamos si los factores **irritativos o traumáticos** les desencadenaban aftas, por ejemplo cualquier manipulación realizada por su dentista, tanto de tipo conservador, protésico, ortodóncico, o quirúrgico como pueden ser los puntos de sutura después de una intervención. También indagamos sobre cualquier tipo de irritación que pudiera haberse realizado el mismo paciente.

E- Hábitos;

Se interrogó sobre la presencia de **hábitos**, refiriéndonos sobre todo a si era fumador o bebedor, especificando la cantidad y el tipo tanto de tabaco como de alcohol. Sabiendo que el tabaco más que provocar brotes de aftas actúa en el sentido contrario, es decir previniéndolas.

Al igual que en el grupo anterior de preguntas registramos con un 1 cuando existían y con un 2 cuando estaban ausentes.

F- Anamnesis y exploración física de la cavidad oral;

En este apartado pasamos directamente a estudiar las características clínicas de las lesiones orales, empezando primero por realizar la **descripción de la lesión** determinando;

- el tipo de lesión elemental: úlcera, pápula, área eritematosa.
- la descripción clínica de la misma: forma, tamaño, bordes y fondo de la úlcera.
- el número de lesiones.
- la localización o localizaciones: registrándolas en un gráfico de la cavidad oral.
- la palpación de la lesión
- La presencia de algún tipo de cicatriz en la mucosas oral
- la existencia o no de adenopatías satélites.

Luego registramos el **número de brotes** que presentaban los pacientes, es decir la frecuencia con que se repetían las aftas en el tiempo, valorándolo de la siguiente manera:

- grupo 1, cuando los brotes tenían una periodicidad superior al

mes con periodos sin lesiones o de remisión más o menos amplios.

- grupo 2, cuando los brotes se sucedían de manera continua, es decir el paciente prácticamente no tenía periodos sin lesiones en boca

Preguntamos también al paciente por el **número medio de lesiones por brote** realizando una media aproximativa de las mismas y agrupándolas de la siguiente manera:

- grupo 1, los pacientes que presentaban una media de una a tres lesiones por brote.

- grupo 2, los que tenían una media de más de tres lesiones por brotes.

También se valoró aproximadamente **la duración de las lesiones en boca**, registrándolas como;

- grupo 1, incluía a los pacientes que le duraban una media de menos de 7 días.

- grupo 2, cuando tenían lesiones con una duración de más de 7 días.

Posteriormente pasamos a catalogar a los pacientes con EAR por las características clínicas de sus aftas, siguiendo las dos clasificaciones utilizadas actualmente. Así tenemos que atendiendo principalmente al **tamaño** de las mismas obtenemos;

- grupo 1, a las aftas del tipo menor (Figs.1-5)

- grupo 2, a las aftas del tipo mayor. (Figs. 6-12)

- grupo 3, a las aftas del tipo herpetiforme. (Figs. 13-14)

Y en segundo lugar atendiendo a la frecuencia de **recurrencias**. Esta clasificación fue la realizada por el Dr Bagán et al (1991), pero por nuestro escaso número de pacientes que se sometieron al protocolo completo tuvimos que realizar una modificación de la misma recogiendo solo dos grupos. Así tenemos que la clasificación realizada por el Dr. Bagán et al fue la siguiente:

- tipo I, aquellos pacientes cuyos brotes se repetían separados por periodos de tres meses o más.

- tipo II, que son los que presentaban brotes una vez al mes o en periodos de uno a dos meses.

- tipo III, estos son los que tenían lesiones de manera continua.

La clasificación que realizamos después de la modificación quedó de la siguiente manera:

- grupo 1, incluía a los pacientes que presentaban brotes separados por periodos de al menos un mes (tipo I y II)

- grupo 2, todos aquellos que presentaban lesiones de manera continua, sin existir prácticamente periodos de remisión (tipo III).

Luego registramos la **localización** que refiere el paciente de sus lesiones, preguntándole si ha tenido en alguna ocasión lesiones en las mucosas yugales, labiales, suelo de boca, mucosa lingual, paladar blando, pilares amigdalinos, encía y paladar duro y las registramos cada visita en un gráfico de la cavidad oral, como hemos mencionado al principio. Todas estas localizaciones las englobamos en dos grupos para su estudio;

- grupo 1- los pacientes que presentaron lesiones exclusivamente en mucosas de revestimiento.

- grupo 2- aquellos que relataron también la participación de la mucosa queratinizada (encía adherida y paladar duro).

Y por último apuntamos los **síntomas** clínicos que refiere el paciente con respecto a sus lesiones, preguntándole si sentía dolor y las características del mismo, si existía hiperestesia, sensación de tirantez, de hinchazón o edema e incluso si había presentado algunas décimas de fiebre. Si interfería la lesión en el desarrollo normal de las funciones fonatoria, masticatoria, y deglutoria. Con todo esto tenemos finalizado el protocolo clínico.

2- ANALISIS DE LABORATORIO

Terminada la realización el protocolo clínico de la EAR se pasó a pedir los datos de laboratorio en los cuales incluimos los siguientes parámetros que siempre determinados en sangre:

Química sistémica;

glucosa (60-110 mg%) determinada en 69 pacientes con EAR, y en 56 controles.

urea (10-60 mg%) en 67 pacientes, y en 54 controles.

creatinina (0.5-1.3 mg%) en 67 pacientes, y en 54 controles.

ácido úrico (2.5-7 mg%) en 67 pacientes, y en 53 controles.

colesterol, (140-250 mg%) en 68 pacientes, y en 53 controles.

bilirrubina directa (0.1-0.4 mg%) en 48 pacientes, y en 55 controles.

bilirrubina total (0.1-1.2 mg%) en 46 pacientes, y en 54 controles.

transferrina (250-429 mg/dl) en 66 pacientes, y en 46 controles.

índice de saturación (20-45%) en 66 pacientes, y en 46 controles.

ferritina (30-300 ng/ml) en 56 pacientes, y en 54 controles.

Inmunología;

proteínas totales, (6-8 gr%) en 66 pacientes, y en 55 controles.

proteinograma:

albúmina, (57-65) en 62 pacientes, y en 49 controles.

alfa 1, (2-4) en 62 pacientes, y en 49 controles.

alfa 2, (6-10) en 62 pacientes, y en 49 controles.

beta, (8-12) en 62 pacientes, y en 49 controles.

gammas, (12-19) en 62 pacientes, y en 49 controles.

inmunoglobulinas y complemento:

IgG, (565-1765 mg%) en 67 pacientes, y en 53 controles.

IgA, (85-385 mg%) en 67 pacientes, y en 53 controles.

IgM, (45-250 mg%) en 67 pacientes, y en 53 controles.

IgE, (5-250 mg%)

beta-2-microglobulina, (0-3 mg/l) en 61 pacientes, y en 52 controles.

C-3, (70-176 mg%) en 67 pacientes, y en 50 controles.

C-4, (16-45 mg%) en 67 pacientes, y en 50 controles.

Iones;

cinc (60-130 mcg%) en 44 pacientes, y en 35 controles.
cobre, (70-140 mcg%) en 46 pacientes, y en 40 controles.
hierro (80-150 mcg%) en 68 pacientes, y en 53 controles.

Enzimas;

GOT (**Transaminasa glutámico-oxalacética**), (1-20 mU/ml) en 67 pacientes, y en 54 controles.
GPT (**Transaminasa glutámico-pirúvica**), (1-22 mU/ml) en 67 pacientes, y en 54 controles.
LDH (**Lactato deshidrogenasa**), (120-240 mU/ml) en 65 pacientes, y en 49 controles.
GGT (**gamma-glutamil transferasa**), (1-28 mU/ml) en 66 pacientes, y en 54 controles.
fosfatasas alcalinas (1-138 mU/ml niños, 1-50 mU/ml adultos) en 63 pacientes, y en 47 controles.

Hematología;

hemograma;

leucocitos ($7,0 \pm 3,0 \cdot 10^9 / l$) en 67 pacientes, y en 55 controles.
hematíes (Hembras $4,8 \pm 0,6 \cdot 10^{12} / l$) (Varones $5,4 \pm 0,9 \cdot 10^{12} / l$) en 67 pacientes, y en 55 controles.
hemoglobina (Hembras $14,0 \pm 2,0$ gr/dl) (Varones $16,0 \pm 2,0$ gr/dl) en 67 pacientes, y en 55 controles.
hematocrito (Hembras $41 \pm 5 \%$) (Varones $45 \pm 7 \%$) en 67 pacientes, y en 55 controles.
volumen corpuscular medio (84 ± 7 fl) en 67 pacientes, y en 55 controles.
hemoglobina corpuscular media ($29,0 \pm 3,0$ pg) en 67 pacientes, y en 55 controles.
plaquetas ($290 \pm 150 \cdot 10^9 / l$) en 67 pacientes, y en 55 controles.

Fórmula leucocitaria;

neutrófilos (43-77%) en 67 pacientes, y en 55 controles.

linfocitos (17-47%) en 67 pacientes, y en 55 controles.

monocitos(0-9%) en 67 pacientes, y en 55 controles.

eosinófilos(0-4%) en 67 pacientes, y en 55 controles.

basófilos (0-2%) en 67 pacientes, y en 55 controles.

velocidad de sedimentación globular en la 1° hora,(3-10 mm/1° h.) en 64 pacientes, y en 50 controles.

Radio inmuno análisis (RIA);

ácido fólico(3.00-15.00 ng/ml) en 59 pacientes, y en 47 controles.

vitamina B12 (200- 970 pg/ml) en 58 pacientes, y en 47 controles.

Serología reumática;

proteína C reactiva, en 65 pacientes, y en 39 controles.

factor reumatoide, en 63 pacientes, y en 39 controles.

antiestreptolisina en 62 pacientes, y en 41 controles.

Estudio de autoanticuerpos;

antinucleares en 60 pacientes, y en 45 controles.

anti-DNA, en 41 pacientes, y en 4 controles.

anti-músculo liso, en 42 pacientes, y en 44 controles.

El día que se realizaban la extracción sanguínea, los pacientes con EAR eran revisados en nuestra consulta para determinar el estado de su cavidad oral; si presentaban o no **lesiones**, y si las tenían determinábamos la cantidad, la localización y el estado de evolución de las mismas. Este parámetro también fue codificado para su estudio utilizando el 1 cuando existían lesiones y el 2 cuando no existían.

A los pacientes con EAR no se les administraba ningún tipo de

tratamiento previo a la extracción sanguínea, y si lo llevaban se les retiraba un mes antes de la extracción.

Todos los datos de laboratorio los codificamos con un 1 cuando el valor estaba dentro de la normalidad, con un 2 cuando se encontraba aumentado, y con un 3 cuando estaba por debajo de los límites normales. Y cuando los resultados eran expresados en positividad o negatividad para la sustancia examinada el 1 representaba la positividad y el 2 la negatividad.

3- PROTOCOLO EVOLUTIVO;

El siguiente paso que planteamos en los pacientes fue realizarles un protocolo evolutivo fijándonos que en todos ellos debía existir una evolución mínima de 5 años viendo por lo tanto si habían variado sus lesiones y como, con el paso del tiempo.

Lo dividimos en tres apartados:

- los que habían entrado en **remisión completa**
- los que presentaban el **mismo patrón clínico**
- los que habían experimentado un **cambio de patrón.**

A cada grupo les realizamos una serie de preguntas para centrarnos en dicha evolución.

A) Remisión completa :

Estudiando a los pacientes y siguiéndolos durante periodos largos de tiempo nos dimos cuenta que en algunos de ellos sus lesiones no volvían a aparecer durante periodos de un año o más, considerándolos por lo tanto que entraban dentro de una remisión completa.

Registramos **la edad de inicio** de sus aftas agrupándolos en dos grupos:

- grupo 1, cuando el paciente tenía menos de veinte años
- grupo 2, cuando tenía más de veinte años.

El siguiente punto que les preguntamos fue el **tiempo que llevaban en remisión completa** para valorarlo también dividimos a los pacientes en dos grupos;

- grupo 1, incluía a los que llevaban un año en remisión
- grupo 2, los que llevaban más de un año en remisión.

Registramos también que **patrón clínico** era el que había tenido el paciente, siguiendo las dos clasificaciones clínicas tenemos:

- 1, tipo menor -1, tipo I y tipo II
- 2, tipo mayor -2, tipo III
- 3, tipo herpetiforme

Y por último dentro de este grupo de pacientes nos interesó conocer si existían **factores asociados** a la remisión , es decir, si ellos relacionaban con algo la entrada en dicha situación, registrando a los pacientes en uno de los siguientes grupos:

- grupo 1, los que no relacionaban con nada
- grupo 2, los que la relacionaban con haber llevado algún tipo de tratamiento corrector, a base de corticoides (incluyendo aquí las pomadas locales y soluciones, las infiltraciones perilesionales, y la administración por vía general), o con inmunomoduladores.

B) Mismo patrón clínico :

Aquí incluimos a todos aquellos pacientes que con el paso del tiempo no habían variado ni en cuanto a la forma y tamaño de sus aftas, ni en sus recurrencias. A estos pacientes les realizamos las siguientes preguntas.

Primero nos interesaba, como en los otros grupos, conocer la **edad de inicio** de sus aftas y al igual que en el apartado anterior las registramos de la siguiente manera:

- grupo 1, aquellos pacientes que sus lesiones comenzaron cuando tenían menos de veinte años
- grupo 2, cuando las lesiones comenzaron en mayores de veinte años.

Cuál era el **patrón clínico** de este grupo de pacientes, de la misma manera que en el apartado anterior:

- 1, tipo menor -1, tipo I y tipo II
- 2, tipo mayor -2, tipo III
- 3, tipo herpetiforme

C) Cambio del patrón clínico

Por último dentro de este apartado incluimos a todos aquellos pacientes que con el paso del tiempo habían mantenido sus lesiones pero habían experimentado un cambio en las características clínicas de las mismas.

La primera pregunta, al igual que en los apartados anteriores, fue la **edad de inicio** de sus lesiones registrándose con la misma codificación que en ellos, ya que pensamos que la década en que se le empezaron a manifestar sus aftas, podrían influir en el patrón evolutivo de la enfermedad, de aquí que esta pregunta se repitiera en los tres grupos de evolución.

En estos pacientes el siguiente paso fue registrar el patrón clínico inicial que habían presentado y el actual que presentaba, codificándolos según la clasificación clínica.

Al analizarlos hallamos **cambios** en cuanto al tamaño y número de las lesiones y cambios en cuanto al número de recurrencias, agrupando los resultados obtenidos y realizando una codificación para su registro.

Pensamos que los podíamos resumir en:

- aquellos que mejoraban, codificándolos con un 1,
- y aquellos que empeoraban, codificándolos con un 2.

Dentro de la mejoría incluíamos a los pacientes que con respecto al número de brotes pasaban de presentar lesiones de manera continua, a tener periodos de remisión más o menos largos. Y a aquellos pacientes que presentando lesiones catalogadas clínicamente de tipo mayor o de tipo herpetiforme, desarrollaban con el tiempo aftas menores.

Dentro de los que empeoraban incluíamos a los pacientes que evolucionaban de manera contraria. Pasando de presentar brotes intermitentes de lesiones, a tener lesiones prácticamente de manera continua en su cavidad oral. Y aquellos pacientes que teniendo aftas menores evolucionaban a aftas mayores o herpetiformes.

Por último nos interesó anotar si el paciente refería algún **factor asociado** a dicha variación de patrón. Al analizarlos, los codificamos de la siguiente manera:

-grupo 1, cuando no relacionaban el cambio de patrón clínico con ningún factor

-grupo 2, cuando lo relacionaban con haber recibido tratamiento
-grupo 3, cuando relacionaban con la corrección de algún valor analítico descompensado.

Con esto concluimos la realización del protocolo evolutivo de los pacientes con EAR.

4- ESTUDIO ESTADISTICO

I- Para analizar los distintos datos obtenidos del estudio hicimos una valoración primero de tipo **descriptiva** del grupo total de aftas, con el objeto de describir una serie de variables que definen la muestra. Al realizar este análisis de cada una de las variables en los valores cuantitativos (edad) determinamos la media, moda, desviación estándar, valores extremos (mínimo, máximo) y rango. En los valores cualitativos determinamos el valor y el porcentaje.

II- En un segundo apartado **comparamos** los datos de **laboratorio** obtenidos de los pacientes del grupo de aftas con los que obtuvimos del grupo control realizando el ji cuadrado al ser valores cualitativos por estar codificados como normal (1), aumentado (2), o disminuido (3).

III- Por último, en un tercer apartado, realizamos un estudio analítico no considerando el total de la muestra sino fraccionada en los grupos obtenidos del protocolo evolutivo y clínico. Este lo dividimos en dos puntos;

1- Con respecto al **protocolo evolutivo** del paciente realizamos :

A- Primero un *estudio descriptivo* en los distintos grupos de evolución, tanto del protocolo clínico, como los datos de laboratorio, determinando para los valores cuantitativos la media y la desviación estándar, y para los valores cualitativos el valor y el porcentaje.

B- Luego realizamos una *estadística analítica* comparando entre los casos de evolución 2 (sin cambio de patrón clínico) y

evolución 3 (con cambio de patrón) mediante el ji cuadrado todos los datos cualitativos, como en el apartado anterior, del protocolo clínico, y del laboratorio.

2- Sin salirnos del grupo de pacientes con aftas, y ya en un segundo apartado, valoramos los **tipos clínicos** en relación con la analítica, es decir enfrentamos el patrón clínico y el estudio analítico en sangre y con el estudio o protocolo evolutivo. Como el patrón clínico siempre lo hemos estado determinando bajo los datos del tamaño de la lesión y de las recurrencias hicimos dos grupos para realizar este estudio:

A- *estadística descriptiva* agrupando a los pacientes con aftas según su patrón clínico en relación al tamaño.

B- *estadística descriptiva* agrupando a los pacientes según el patrón clínico de las recurrencias.

3- Por último, hicimos un estudio descriptivo únicamente de las **variables** que habíamos observado más **significativas**, considerando otra vez el total de la muestra.

A- según la evolución

B- según el tamaño

C- según las recurrencias.

PROCOLOS

Protocolo clínico

Hª Nº. Fecha.

Nombre. Edad.

Dirección. Teléfono.

Población. Provincia.

Profesión.

1- Antecedentes generales y farmacológicos

Antecedentes familiares y descendencia.

Enfermedades alérgicas.

Enfermedades endocrinas.

Alteraciones psicopatológicas.

Lesiones en piel o mucosas.

Enfermedades digestivas.

Sensibilidad a algún tipo de alimento.

Otras enfermedades.

Fármacos que está tomando actualmente.

2- Factores desencadenantes

Irritativos o traumáticos.

Hábitos.

Estrés.

Menstruación o embarazos.

3- Estudio clínico

Descripción de la lesión

Número de brotes. intermitentes ()

continuos ()

Nº medio de lesiones por brote < de 3 les/brote ()

> de 3 les/brote ()

Duración de las lesiones < de 7 días ()

> de 7 días ()

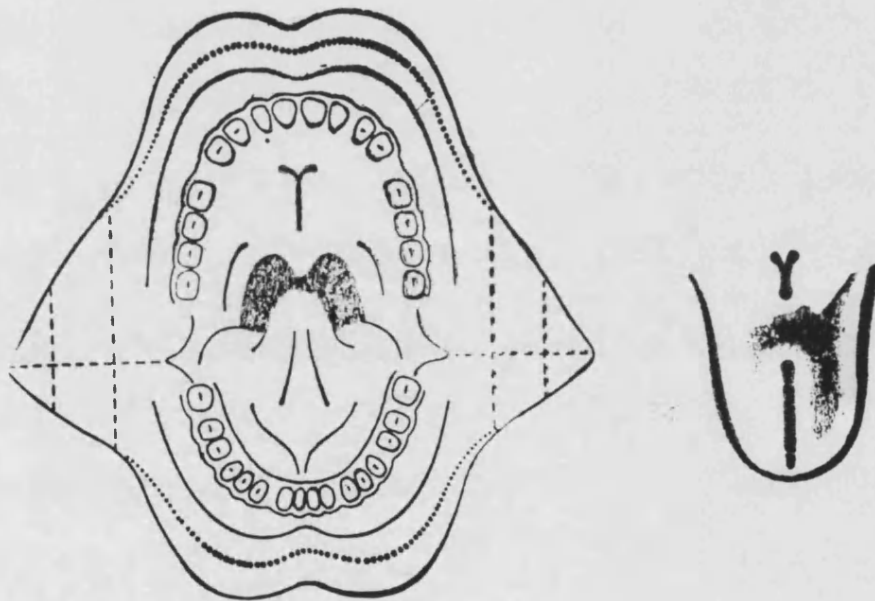
Tipo clínico. Menor ()

Mayor ()

Herpetiformes ()

tipo I ()
tipo II ()
tipo III ()
Muc. revestimiento ()
Muc revestim. y masticatoria ()

(gráfico)
Otras lesiones y o alteraciones extraorales simultáneas a las bucales.



	tipo I ()	tipo I ()
	tipo II ()	tipo II ()
	tipo III ()	tipo III ()
Evolución del cambio de patrón.mejoría..()	
	empeoramiento ()	
factores asociados al cambio de patrón.con nada ()	
	tratamiento ()	
	corrección ()	

Estudio de laboratorio:

Análisis de sangre

Glucosa

Urea

Creatinina

Colesterol

Bilirrubina total

Bilirrubina directa

Bilirrubina indirecta

Hierro

Transferrina

Indice sat. transferrina

Ferritina

Proteínas totales

IgG

IgA

IgM

Beta-2 microglobulina

Frac. C'3 del complemento

Frac. C'4 del complemento

GOT

GPT

LDH

GGT

Fosfatasas alcalinas

Cinc

Cobre

RIA

Acido fólico

Vitamina B12

Hematología

Hemograma

Leucocitos

Hematies

Hemoglobina

Hematocrito

Volumen corpuscular medio

Hemoglobina corpuscular media

Con. hemoglobina corpusc. media

Ancho distribución hematíes

Plaquetas

Volumen plaquetar medio

Plaquetocrito

Ancho distribución plaquetar

Fórmula leucocitaria

Neutrófilos

Linfocitos

Monocitos

Eosinófilos

Basófilos

Neutrófilos absolutos

Linfocitos absolutos

Monocitos absolutos

Eosinófilos absolutos

basófilos absolutos.

velocidad de sedimentación

velocidad de sedimen. globu. 1^ah.

Estudio de autoanticuerpos

Antinucleares (Inmunofluorescencia)

Anti-músculo liso (Inmunofluorescencia)

Anti-DNA (Enzimoinmunoanálisis)

Pruebas reumáticas

Proteína C reactiva (AP: reacción pasiva)

Factor reumatoide (AP: reacción pasiva)

Antiestreptolisina (ASLO) (AP: reacción pasiva y RH:
reacción de hemolisis)

Proteinograma

Albumina

Alfa 1

Alfa 2

Beta

Gammas.

RESULTADOS

I- RESULTADOS DESCRIPTIVOS :

En este apartado se realizó un análisis estadístico de los datos recogidos en los protocolos de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante (EAR).

A- Datos personales :

El primer dato que tomamos fue la **edad** que presentaban los pacientes el día que acudieron a consulta. Los dividimos por intervalos de 10 años. El primero de ellos abarcaba a los más jóvenes, de 9 años o menores, incluyendo solamente a dos pacientes que representaron el 2,8%. Un 18,3% se hallaba entre los 10 y los 19 años (13 pacientes). Un 16,9% entre los 20 y 29 años (12 pacientes) y entre los 30 y 39. Un 19,7% entre los 40 y los 49 (14 pacientes) constituyendo la máxima incidencia. Entre los 50 y los 59 tuvimos un 9,9% (7 pacientes). De los 60 a los 69 un 12,7% (9 pacientes). Al último intervalo de los 70 a los 79 pertenecieron 2 pacientes representando un 2,8%. La edad mínima dentro de nuestro grupo fue de 8 años y la máxima de 73 años. La media aritmética de estos datos es de 36'92, con un intervalo de confianza de 32'67 a 41'15 ($36'91 \pm 4'237$). La desviación estándar es de 17'90. El valor mínimo es de 8, y el máximo de 73. El rango por lo y tanto es de 65.

Pacientes EAR	
0-9 años	3%
10-19 años	18%
20-29 años	17%
30-39 años	17%
40-49 años	20%
50-59 años	10%
60-69 años	13%
70-79 años	3%

Tabla 1. Edad de los pacientes con EAR.

El segundo dato que se valoró fue el **sexo**. Del total de la muestra 22 pacientes eran varones representando un 30,44% y 49 pacientes eran mujeres constituyendo un 69,01%.

Pacientes EAR	
Varones	31%
Mujeres	69%

Tabla 2. Sexo de los pacientes con EAR.

B- Antecedentes familiares :

Pasamos a valorar en primer lugar, y antes de empezar a preguntarle al paciente sobre las enfermedades que podrían haber influenciado en la aparición de sus aftas, la existencia de **antecedentes familiares** con lesiones, encontrando que 22 de nuestros pacientes si que relataban la existencia de algún antecedente constituyendo el 36%, mientras que 39 pacientes no relataban el conocimiento de ningún familiar con lesiones siendo estos el 64%.

Seguidamente valoramos en todos los que habían tenido **descendencia** si en alguno de ellos se había transmitido la enfermedad obteniendo que de 51 pacientes registrados en 12 si que presentaban lesiones siendo estos el 23'5%, mientras que los restantes 39 pacientes no relataban en su descendencia la existencia de lesiones constituyendo el 64%.

C- Factores generales asociados :

Luego ya pasamos a estudiar la presencia o no de **enfermedades alérgicas**, registrando aquí las alergias atópicas que implican reacciones anafilácticas localizadas a los alérgenos extrínsecos. Así obtuvimos que solo 9 pacientes presentaron enfermedades alérgicas, representando un 12'7 % y 62 pacientes no presentaron ningún tipo de enfermedad alérgica, siendo estos un 87'3%. Por lo tanto vemos que la máxima frecuencia la hallamos en este último grupo de pacientes. Este dato fue recogido solamente por medio de la anamnesis.

También valoramos la existencia de **enfermedades endocrinas** obteniendo que solo un paciente presentó una alteración de tipo endocrino constituyendo un 1'5 % del total de la muestra , y 70 pacientes no presentaron ningún tipo de alteración endocrina representando un 98'5%.

Se registró si existía o no algún tipo de **alteración digestiva**, encontrando que estas estaban presentes en 18 pacientes, representaron el 25'4%, frente a los 53 pacientes que no refirieron ningún tipo de alteración digestiva, siendo el 74'6%.

Posteriormente valoramos la presencia de **factores psicológicos** todos ellos recogidos solo por medio de la anamnesis e incluyendo la relación entre la presencia de cualquier tipo de estrés y la aparición de úlceras bucales. En 25 pacientes sí que existía algún tipo de alteración psicológica o relacionaban la aparición de los brotes con la presencia de estrés, representando estos un 35'2% , frente a los 46 pacientes en los que no se encontró ninguno de estos factores constituyendo estos un 64'8%.

Pacientes EAR	
estrés	35%
no estrés	65%

Tabla 3. Factores psicológicos desencadenantes EAR.

Con respecto a la existencia de **alergias a algún alimento** incluimos exclusivamente alérgenos de tipo alimentario que son relatados por los pacientes como factores desencadenantes para la aparición de sus lesiones, hallando que 8 pacientes del total de la muestra sí que relataron la existencia de dicho factor desencadenante, representando el 11'3%, frente a los 63 pacientes que no lo relacionaban, correspondiendo al 88'7%.

También hicimos una valoración sobre la existencia de una relación entre la aparición de aftas y el **ciclo menstrual y/o embarazo**, reduciéndose la muestra a las 49 mujeres y obteniendo que 15 de ellas sí que relacionaban la aparición de aftas con el ciclo menstrual, representando el 21'1%, frente a las 32 pacientes que no encontraron ninguna relación, representando el 45'1%. No habían presentado la menarquia dos de ellas.

Valoramos la presencia de **cualquier otro tipo de enfermedad** englobándolas en un apartado común. Existían en 11 pacientes y representaron un 15'5% , frente a los 60 que no refirieron la existencia de ninguna otra enfermedad, representaron el 84'5% del total de la muestra. Presentaron enfermedades de distinta índole y con afectación de diferentes órganos y sistemas, muchas de ellas relacionadas de forma muy inespecíficas (en sus historias registramos: afectación de la columna vertebral, molestias articulares, artrosis degenerativa avanzada, úlcera de estomago, histerectomía por mioma, epilepsia, estados depresivos, anemia crónica, alergias en piel, herpes intraoral, y herpes zoster facial).

D- Antecedentes traumáticos :

Como factores desencadenantes locales, estudiamos si existía o no relación entre la aparición de aftas y la presencia de

algún antecedente **irritativo o traumático**, que pudiera actuar precipitando la iniciación de las lesiones, hallamos que 35 pacientes si que relataron un traumatismo como factor desencadenante, representando estos el 49'3%, frente a 36 pacientes que no encontraron relación entre ambos siendo estos el 50'7%.

Pacientes EAR	
Fac. irritativos	49%
No fac. irritativos	51%

Tabla 4. Desencadenantes irritativos en la EAR.

E- Hábitos :

Cuando quisimos registrar si el paciente era o no fumador lo hicimos bajo la denominación **hábitos**, obteniendo que del total de la muestra solo 3 pacientes fumaban, representando estos el 4'22%, frente a los 68 pacientes que refirieron no ser fumadores, siendo estos el 95'78% . Por lo tanto el mayor porcentaje de pacientes correspondía a los no fumadores.

Terminamos aquí el estudio descriptivo de los factores que registramos como desencadenantes de los brotes de aftas.

F- Anamnesis y exploración física de la cavidad oral:

Pasamos ya a realizar la descripción de las características clínicas de las lesiones orales.

1- Estudiamos primero **el número de brotes**, es decir la frecuencia con que se repetían las lesiones en el tiempo, obtuvimos dos grupos muy igualados encontrando que 40 pacientes presentaban periodos sin lesiones, constituyendo el 56'3%, frente a 31 pacientes que no referían la existencia de dichos periodos, es decir sus lesiones se repetían de manera continua, constituyendo el 43'7%.

2- Cuando registramos **el número de lesiones por brote** realizando una media aproximativa de las mismas, vimos que los pacientes que presentaban una media de tres lesiones por brote eran más numerosos que los que los que tenían más de tres

lesiones, siendo los primeros 47 pacientes que constituyeron el 66'2%, frente a los 24 pacientes que entraron en el segundo grupo y constituyeron el 33'8%.

3- También se valoró aproximadamente **la duración de las lesiones** en boca. Los pacientes que presentaban una duración de más de 7 días de sus lesiones eran 41 y constituían el 57'7% siendo por lo tanto más frecuentes que aquellos que tenían una duración de menos de 7 días, que eran 30 y constituían el 42'3%.

Pacientes EAR	
Brotos continuos	44%
Brotos intermitentes	56%
> 3 les/brote	34%
< 3 les/brote	66%
> 7 días duración	58%
< 7 días duración	42%

Tabla 5. Características de las lesiones en la EAR.

4- Posteriormente clasificamos clínicamente las lesiones atendiendo primero al tamaño de las mismas y englobándolas en la denominación de **tipo según el tamaño**. Vimos que el grupo más numeroso fueron las aftas de tipo menor que las presentaron 60 pacientes constituyendo el 84'5%, frente a 7 pacientes que tuvieron aftas de tipo mayor siendo el 9'8% y 4 pacientes aftas de tipo herpetiforme representando el 5'6%.

5- También clasificamos las lesiones atendiendo al **tipo de recurrencias**, es decir, al igual que cuando hemos hablado de número de brotes, atendiendo a la frecuencia con que se repetían estos en el tiempo, obteniendo por lo tanto los mismos resultados.

6- Por último dentro del protocolo clínico determinamos la **localización** de las lesiones en boca hallando que 48 pacientes solamente presentaron lesiones en mucosas de revestimiento (67'6%), frente a 23 pacientes que refirieron la participación también de mucosa queratinizada en algún momento de la

evolución de su enfermedad (32'4%).

Pacientes EAR	
A. menores	84%
A. mayores	10%
A. herpetiformes	6%
Muc. revestimiento	68%
Muc. masticatória	32%

Tabla 6. Características de las lesiones en la EAR.

G- Datos de laboratorio :

Después de valorar el protocolo clínico y la evolución de estos pacientes pasamos a los datos de laboratorio de los mismos, realizando su estudio descriptivo.

De las 69 determinaciones de **Glucemia** realizadas la mayoría de ellas se encontraban dentro de los límites normales siendo estas un total de 56 y constituyendo un 81'2%, frente a 13 valores que estuvieron aumentados siendo estos el 18'8%. Hay que anotar que ninguna de las glucemias obtenidas estaban por debajo de la normalidad.

El siguiente dato fue la **Urea** que de las 67 muestras valoradas todas ellas estaban dentro de la normalidad. Al igual que la **Creatinina** valorada así mismo en 67 determinaciones.

En el estudio del **Acido Úrico** en 67 muestras hallamos que solamente en una se encontraba disminuido representando el 1'5% estando en las restantes 66 dentro de la normalidad constituyendo estas el 98'5%.

El **Colesterol** lo hallamos en 55 pacientes normal (80,9%), en 7 aumentado (10,3%) y en 6 disminuido (8,8%).

De las 48 determinaciones de **Bilirrubina directa** 45 se hallaron dentro de la normalidad (93'8%), 1 estaba disminuida (2,1%) y 2 aumentadas (4,4%). La **Bilirrubina total** la hallamos normal en 45 pacientes, y aumentada en 1, representando un 97'8% y un 2'2% respectivamente.

	Normal	Aumentado	Disminuido
Glucemia	81%	19%	0%
Urea	100%	0%	0%
Creatinina	100%	0%	0%
Acido úrico	99%	0%	1%
Colesterol	81%	10%	9%
Bilirrubina D.	94%	4%	2%
Bilirrubina T.	98%	2%	0%

Tabla 7. Química hemática de los pacientes con EAR.

En el estudio de hierro empezamos con la determinación del **Hierro** sérico que se realizó en 68 muestras hallando solo en 39 muestras valores normales, es decir en un 57'3%, en 27 valores disminuidos representando el 39'7%, y solamente en 2 muestras estaban aumentados siendo un 2'9%.

Cuando valoramos las muestras de **Transferrina**, 61 de ellas estaban dentro de los límites normales siendo un 92'4%, 1 estaba aumentada representando un 1.5%, y 4 estaban disminuidas siendo el 6'1%. Así vemos que la máxima frecuencia la tenemos en la normalidad de esta proteína transportadora del hierro sérico. Junto con la determinación anterior también valoramos su **Índice de Saturación (IST)** viendo que 46 de ellas estaban dentro de la normalidad siendo el 70'8%, en 6 muestras estaba aumentada la saturación de la transferrina representando el 9'2% y en 13 pacientes la saturación de dicha proteína por el hierro estaba disminuida, es decir un 20%.

En 56 muestras nos determinaron la **Ferritina** encontrándola en 37 dentro de los índices de normalidad constituyendo estas un 66'1%, en 19 muestras estaba disminuida representando el 33'9% mientras que en ninguna muestra se encontró aumentada.

	Normal	Aumentado	Disminuido
Hierro	57%	3%	40%
Transferrina	92%	2%	6%
IST	71%	9%	20%
Ferritina	66%	0%	34%

Tabla 8. Estudio del hierro en los pacientes con EAR.

Las **Proteínas totales** se realizaron en 66 pacientes, hallándolas en 55 de ellas normales (83'3%) y en 11 aumentadas (16'7%), no existiendo ninguna con valores disminuidos.

El proteinograma que se halló en 62 pacientes mostró; **Albúmina**, normal en 25 pacientes (40,3%), aumentada en 34 (54,8%), y disminuida en 3 (4,8%). **Alfa 1**, normal en 56 pacientes (90,3%), aumentada en 1 (1,6%), y disminuida en 5 (8,1%). **Alfa 2**, normal en 52 pacientes (83,9%), aumentada en 2 (3,2%), y disminuida en 8 (12,9%). **Beta**, normal en 50 pacientes (80,6%), aumentada en 11 (17,7%), y disminuida en 1 (1,6%). Y por último la región **Gamma**, normal en 40 pacientes (64,5%), aumentada en 1 (1,6%), y disminuida en 21 (33,9%).

	Normal	Aumentado	Disminuido
Proteinas T.	83%	17%	0%
Albúmina	40%	55%	5%
Alfa 1	90%	2%	8%
Alfa 2	84%	3%	13%
Beta	80%	18%	2%
Gamma	64%	2%	34%

Tabla 9. Proteínas totales y proteinograma en la EAR.

Dentro del capítulo de Inmunología también se hallaron los valores de distintas inmunoglobulinas en 67 muestras, siendo para la **IgG** todos los valores normales (100%). Para la **IgA** en 59 muestras los encontraron normales (88%), en 6 muestras estaban aumentados (8'95%), y en 2 muestras se hallaron disminuidos (2'95%). Y para la **IgM** 66 muestras estaban dentro de la normalidad (98'5%) y solo en 1 paciente la encontramos aumentada (1'5%).

	Normal	Aumentado	Disminuido
IgG	100%	0%	0%
IgA	88%	9%	3%
IgM	99%	1%	0%

Tabla 10. Inmunoglobulinas en los pacientes con EAR.

Determinamos en 62 muestras los valores de la **Beta-2 microglobulina**, hallándola en 60 muestras dentro de la normalidad siendo estos el 96'8%, y en 2 aumentada representando el 3'2%. Al valorar el **Factor 3 del Complemento** en 67 muestras encontramos que 66 estaban dentro de la normalidad (98'5%) y en 1 muestra estaba aumentado (1'5%). También valoramos el **Factor 4 del Complemento**, pero este lo encontramos normal en 62 muestras (92'5%), aumentado en 2 muestras (2'9%) y disminuido en 3 muestras (4'5%).

	Normal	Aumentada	Disminuida
β2microglobulina	97%	3%	0%
C3	99%	1%	0%
C4	92%	3%	5%

Tabla 11. β2 microglobulina y fracciones del complemento en la EAR.

En los Iones, determinando en 44 muestras el **Cinc** y hallándolo en 37 dentro de la normalidad (84'1%), en 6 lo encontramos aumentado (13'6%) y en 1 muestra disminuido (2'3%). El **Cobre** de 46 muestras, 29 fueron normales (63%), 13 se hallaron aumentados (28'3%) y 4 disminuidos (8'7%).

	Normal	Aumentado	Disminuido
Cinc	84%	14%	2%
Cobre	63%	28%	9%

Tabla 12. Iones en los pacientes con EAR

Las enzimas hepáticas, Transaminasa Glutámico-Oxalacética o **GOT** en 67 muestras, 65 normales y 2 aumentadas representando el 97% y el 3% respectivamente. También en 67 muestras la Transaminasa Glutámico-Pirúvica o **GPT** hallando 63 normales y 4 aumentadas constituyendo por lo tanto un 94% y un 6%. Solamente en 65 muestras pudimos determinar la Lactato Deshidrogenasa o **LDH** hallando 59 valores normales, 3 aumentados y 3 disminuidos, es decir un 90'8% frente a los otros dos que constituían respectivamente un 4'6%. Al determinar la Gamma-Glutamil Transferasa o **GGT** en 66 muestras las encontramos todas ellas dentro de la normalidad. Y por último se valoró las **Fosfatasa Alcalinas** en 63 muestras estando igualmente todas dentro de la normalidad.

	Normal	Aumentado	Disminuido
GOT	97%	3%	0%
GPT	94%	6%	0%
LDH	91%	5%	4%
GGT	100%	0%	0%
Fosfatasa A.	100%	0%	0%

Tabla 13. Enzimas hepáticos en los pacientes con EAR

Entramos en el hemograma valorando los **leucocitos** donde hallamos que en 52 muestras eran normales, en 2 aumentados y en 13 disminuidos siendo respectivamente un 77'6%, un 3%, un 19'4% respectivamente.

Posteriormente valoramos la serie eritrocitaria. Estudiando el número de los **Hematies** vimos que 51 estaban dentro de la normalidad y 16 estaban disminuidos, representando respectivamente un 76'1% frente a un 23'9%. Al valorar la **Hemoglobina** hallamos más muestras dentro de la normalidad cifrando estas en 57 y 10 presentaron valores disminuidos, significando respectivamente un 85'1% y un 14'9%. El estudio el **Hematocrito** nos dio prácticamente los mismos resultados ya que 56 muestras entraron dentro de la normalidad y 11 las encontramos disminuidas, representando un 83'5% y un 16'4%.

El siguiente paso fue la valoración de la morfología de los eritrocitos hallando en primer lugar el **Volumen Corpuscular Medio** (VCM). Al estudiar el tamaño celular observamos que 54 muestras entraban dentro de la normalidad, 10 estuvieron aumentadas presentando un tamaño eritrocitario mayor y 3 disminuidas, cifrándolas respectivamente en un 80'6%, 14'9%, y un 4'5%.

La **Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media** (CHCM) nos dio resultados semejantes observando en 53 muestras una concentración de Hemoglobina normal, en 13 estaba aumentada, y en 1 la hallamos disminuida representando un 79'1%, un 19'4%, y un 1'5%.

Dejando ya la serie eritrocitaria pasamos a estudiar las **Plaquetas** viendo que en la mayoría de las muestras, en 65 entraban dentro de los valores normales, y solamente en 1 estaba aumentada y 1 disminuida, expresándolo en porcentajes tenemos un 97% y un 1'5%.

	Normal	Aumentado	Disminuido
Leucocitos	78%	3%	19%
Hematies	76%	0%	24%
Hemoglobina	85%	0%	15%
Hematocrito	84%	0%	16%
VCM	81%	15%	4%
HCM	79%	19%	2%
Plaquetas	97%	1%	2%

Tabla 14. Hematología en los pacientes con EAR.

Pasamos al estudio de la Fórmula Leucocitaria. centrándonos en los **neutrófilos** hallamos solamente dos grupos, uno dentro de la normalidad que incluye a la mayoría de los pacientes ya que aquí entran 58 y 9 con un número disminuido de neutrófilos, siendo respectivamente un 86'6% y un 13'4%.

En los **linfocitos** hallamos 64 pacientes dentro de la normalidad, en 1 estaban aumentados y en 2 disminuidos.

La expresión en porcentajes fue la siguiente 95'5%, 1'5% y 3%. Estudiando los **monocitos** volvemos a observar solamente dos grupos, 41 determinaciones entraron dentro de la normalidad, y 26 estaban aumentadas, representando un 61'2%, y un 38'8%.

En la valoración de los **eosinófilos** tenemos lo mismo, 51 dentro de la normalidad y 16 aumentadas, siendo un 76'1% y un 23'9%.

Por último en los **basófilos** hallamos que la mayoría entraba dentro de los límites normales, 65 y solamente 2 estaban aumentados. Expresado en porcentajes fue un 97% y un 3%.

	Normal	Aumentado	Disminuido
Neutrófilos	87%	0%	13%
Linfocitos	96%	1%	3%
Monocitos	61%	39%	0%
Eosinófilos	76%	24%	0%
Basófilos	97%	3%	0%
VSG	55%	41%	4%

Tabla 15 Fórmula leucocitaria en los pacientes con EAR.

Seguidamente estudiamos la **velocidad de sedimentación globular (VSG)** en la primera hora hallamos dos grupos muy igualados, los valores normales que fueron 35, y aumentados 26, solamente en 3 pacientes obtuvimos una VSG disminuida. Estos datos expresados en porcentajes fueron un 54'7%, un 40'6%, y un 4'7% respectivamente.

Posteriormente se determinó el **ácido Fólico** en 59 pacientes hallando 54 de ellas dentro de la normalidad, y solo en 5 pacientes disminuido, representando un 91'5% y un 8'5% respectivamente. La **vitamina B 12** se estudió en 58 pacientes observando que 52 eran normales, 2 aumentada y un 4 disminuida, siendo por lo tanto un 89'6%, un 3'4%, y un 6'9% respectivamente.

	Normal	Aumentado	Disminuido
Acido fólico	92%	0%	8%
Vitam. B12	90%	3%	7%

Tabla 16. Acido fólico y vit. B 12 en pacientes con EAR.

En la valoración de la serología reumática, se determinó en primer lugar la **proteína C reactiva (PCR)** en 65 muestras y obteniendo positividad solamente para 8 y negatividad para 57,

representando así mismo un 12'3% y un 87'7%. Al estudiar el **factor reumatoide** en 63 muestras lo hallamos solamente en 5 frente a los 58 pacientes donde no existió, siendo esto un 7'9%, y un 92'1%. Posteriormente se determinó la **antiestreptolisina (ASLO)** también en 62 muestras y obteniendo los mismos resultados que en el grupo anterior, en 5 muestras salió positiva y en 57 negativa, teniendo por lo tanto los porcentajes 8'1%, 91'9% respectivamente.

	Negativa	Positiva
Proteina C R	88%	12%
F.Reumatoide	92%	8%
Antiestreptolisina	92%	8%

Tabla 17. Pruebas reumáticas en los pacientes con EAR.

Para los Autoanticuerpos circulantes la presencia de **antinucleares** en 60 pacientes la hallamos en 12 y en 48 fueron negativos, representando por lo tanto un 20%, y un 80%. El estudio de **Ac anti-DNA** se realizó en 41 pacientes de los cuales solo 1 lo tuvo presente y en 40 no se positivizó, siendo esto un 2'4% y un 97'6%. El **Ac anti-músculo liso** determinándolo en 42 pacientes, y hallando que la mayoría de ellos positivos al mismo, 22, frente a 20 donde fue negativo, representando estos valores un 52'4% y un 47'6%.

	Negativos	Positivos
Ac antinucleares	80%	20%
Ac antiDNA	98%	2%
Ac antimúsculo liso	48%	52%

Tabla 18. Autoanticuerpos circulantes en los pacientes con EAR.

El paciente fue revisado en nuestra consulta el día que

se le realizaba la extracción sanguínea para la analítica, constatando que 48 pacientes presentaban lesiones de aftas, y 23 no tenían lesiones en su cavidad oral.

H- Evolución :

Para valorar la **evolución** de estos pacientes planteamos un protocolo evolutivo, fijándonos que en todos ellos debía de existir una evolución mínima de 5 años, obteniendo de su estudio los siguientes resultados;

El primer parámetro estudiado era en que estado se encontraba el paciente con respecto a sus lesiones, si había entrado en un periodo de remisión completa, si se mantenía igual que al principio, o si había cambiado el patrón clínico de sus lesiones. Vimos que en remisión completa solo entraron 4 pacientes constituyendo el 5'6%, 41 pacientes mantuvieron el mismo patrón que al inicio de la enfermedad constituyendo el 57'7%, y 26 pacientes variaron su patrón clínico o bien en el tamaño de sus lesiones, o en la recurrencia de las mismas, constituyendo el 36'6%. Por lo tanto observando estos resultados vemos que la mayoría de pacientes no variaron el patrón clínico inicial que presentaron en la primera visita.

Pacientes EAR	
Remisión	5%
Sin cambios	58%
Con cambios	37%

Tabla 19. Evolución de los pacientes con EAR.

1- Remisión completa.

Centrándonos en los 4 pacientes que evolucionaron hacia la remisión completa, y registramos el tiempo que llevaban en dicha situación. LLevaban un año sin lesiones 3 de estos pacientes constituyendo por lo tanto el 75% y solamente 1 estaba más de un

año en dicho periodo de remisión siendo por lo tanto el 25%.

Registramos también el **patrón clínico** que habían presentado, tanto según el tamaño, como según las recurrencias., observando que 3 de ellos estaban catalogados de aftas menores, y uno de aftas tipo herpetiforme. Los cuatro pacientes presentaban un patrón de recurrencias con periodos libres de remisión, perteneciendo por lo tanto al grupo 1.

En estos pacientes intentamos determinar si ellos **relacionaban** dicha remisión con haber llevado algún tratamiento específico. No lo relacionaban con nada 2 de ellos, siendo el 50%, mientras que los otros 2 lo relacionaron con haber llevado tratamiento con corticoides constituyendo igualmente el otro 50%.

2- Mantenimiento del mismo patrón clínico.

Dentro de este grupo de evolución, que mantuvieron sus características de las lesiones prácticamente de manera constante desde que iniciaron su enfermedad, incluimos a 41 pacientes.

También se registró cual era el **patrón clínico** de estos pacientes que no habían variado en su evolución, tanto según su tamaño como con respecto a las recurrencias. Observamos que 34 de ellos presentaban aftas menores, 3 de tipo mayor, y 4 tipo herpetiforme. En 25 pacientes existían periodos libres de remisión, frente a 16 que mantenían sus lesiones de manera continua.

3- Cambio del patrón clínico .

En este grupo incluimos a 26 pacientes.

Quisimos registrar el cambio que habían detectado en sus lesiones, para lo cual anotamos el patrón clínico inicial, tanto según el tamaño, como en base a las recurrencias, y el actual siguiendo los mismos criterios. Valoramos dicho cambio y lo codificamos en mejoría o empeoramiento y registramos si existían **factores relacionados** con el mismo. Comprobamos que dentro del grupo que había evolucionado hacia la mejoría estaban 21 pacientes, no relacionando esta mejoría con nada 6 casos, 14 lo referían asociado a la toma de medicación, y 1 la atribuía a la

corrección de algún valor analítico descompensado. 5 de estos pacientes habían empeorado en sus lesiones, o en sus recurrencias, desconociendo todos ellos los factores que pudieran estar asociados a dicho cambio.

II- COMPARACION ANALITICA ENTRE EL GRUPO DE AFTAS Y EL GRUPO CONTROL

Analizamos los datos de laboratorio en ambos grupos, comparando los valores obtenidos.

En el grupo de aftas, estudiando los valores de la **glucemia** observamos que 56 (81,2%) tenían valores normales, 13(18,8%) estaban aumentados, y ninguno presentaban cifras disminuidas. En el grupo control 51(91,1%) estaban normales, 5(8,9%) estaban aumentadas, y ninguno disminuidas. Comparando ambos grupos obtuvimos un valor de X^2 de 2,464 y $p=0,116$ por lo tanto las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cuando valoramos las determinaciones de **urea** vimos que las 67 (100%) que se realizaron en los pacientes con aftas entraban dentro de la normalidad, no encontrando ningún valor aumentado, ni disminuido. En los pacientes controles 53 (98,1%) eran normales y solamente 1 valor (1,8%) estaba aumentado. Obteniendo una X^2 de 1,25 y $p=0,2633$ no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Las 67 determinaciones de **creatinina** de los pacientes con aftas se encontraron dentro de los límites normales al igual que las 54 que se realizaron en los controles. No existiendo por lo tanto entre ambos grupos ninguna diferencia.

Los valores del **ácido úrico** estudiados en los pacientes con aftas 66 fueron normales (98,5%) y solamente 1 (1,5%) se encontró disminuido. En los pacientes controles 51 (96,2%) entraron dentro de la normalidad, y en 2 (3,8%) hallamos valores aumentados. Obteniendo una X^2 de 3,335 y $p=0,1887$ no hallando diferencias significativas.

El **colesterol** fue en el grupo de aftas normal en 55 pacientes (80,9%) en 7 estaba aumentado (10,3%) y en 6 disminuido (8,8%). En el grupo control aumentado lo hallamos en 46 pacientes

(86,8%), en 4 aumentado (7,5%) y en 3 disminuido (5,7%). Con esto obtuvimos una $X^2=0,773$ y una $p=0,6796$ no existiendo diferencias significativas.

Cuando valoramos la **bilirrubina directa** en 48 muestras de pacientes con aftas obtuvimos 45 dentro de los valores normales (93,8%), 2 estaban aumentadas (4,2%) y 1 por debajo de la normalidad (2,1%). En el grupo control se valoró en 55 muestras sanguíneas estando todas ellas dentro de la normalidad (100%).

También determinamos la **bilirrubina total** pero en pacientes con aftas observando que 45 eran normales (97,8%) y solamente 1 estaba aumentada (2,2%). En el grupo control obtuvimos 52 muestras normales (96,3%) y 2 aumentadas (3,7%). Obtuvimos una $X^2=0,2$ y una $p=0,6549$.

	EAR	Control
> Bilirrubina D.	4%	0%
> Bilirrubina T.	2%	4%

Tablas 20. Bilirrubina en EAR y control.

En el estudio del **hierro** se determinó primero el hierro iónico, observando en el grupo de las aftas que 39 tenían valores normales (57,3%), 2 los tenían aumentados (2,9%), mientras 27 tenían valores disminuidos (39,7%). En el grupo control 37 tenían valores normales (69,8%), 6 los tenían aumentados (11,3%) y 10 los presentaron disminuidos (18,9%). Obtuvimos una $X^2=8,129$ y $p=0,0172$. Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el grupo de pacientes con aftas determinamos la **transferrina** observando que 61 tenían valores normales (92,4%), 1 estaba aumentado (1,5%) y 4 presentaban cifras disminuidas (6,1%). En el grupo control 42 eran normales (93,3%) y 4 estaban disminuidas (8,7%). Con esto obtuvimos una $X^2=0,964$ y una $P=0,6175$.

Al determinar el **índice de saturación de la transferrina** (IST) en el grupo de pacientes con aftas 46 estaban

dentro de la normalidad (70, 8%), 6 presentaban valores aumentados (9,2%), y 13 valores disminuidos (20%). En el grupo control 33 estaban dentro de la normalidad (71,7%), hallamos 8 valores aumentados (17,4%) y 5 disminuidos (10,9%). Representando estos valores una X^2 de 2,811 y $p=0,2453$.

Al estudiar los depósitos de hierro ligado a proteínas en el suero por la determinación de **ferritina** en los pacientes con aftas obtuvimos 37 valores dentro de la normalidad (66,1%) y 19 disminuidos (33%), no encontrando ninguno aumentado. En el grupo control obtuvimos 43 valores normales (78,2%), 9 disminuidos (16,4%) y 3 aumentados (5,4%). Obteniendo una $X^2=7,013$ y $p=0,03$ por lo tanto aquí si que hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

	EAR	Control
< Hierro	40%	19%
> Transferrina	2%	0%
< IST	20%	11%
< Ferritina	34%	16%

Tabla 21. Estudio del hierro en los pacientes con EAR y en el grupo control.

Valoramos las **proteínas totales** presentes en los pacientes con aftas hallando que en 55 de ellos fueron normales (83,3%), mientras que 11 las presentaron aumentadas (16,7%), ninguno presentó cifras debajo de la normalidad. En los pacientes controles en 51 muestras se encontraron dentro de los límites de la normalidad (92,7%), en 4 se encontraron aumentadas (7,3%) y al igual que en el grupo de aftas ninguno presentó cifras disminuidas. Obteniendo una $X^2=2,438$ y $p=0,1184$.

En la determinación del proteinograma hallamos que en el grupo con aftas teníamos para la **albumina** 25 pacientes normales (40,3%), 34 pacientes con valores aumentados (54,8%) y 3 con valores disminuidos (4,8%). En el grupo control hallamos que 7

pacientes tenían valores normales (14,3%), 42 aumentados (85,7%) y ninguno disminuido. Tuvimos una $X^2=12,618$ y una $p=0,0018$. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Para la **alfa 1** hallamos en el grupo con aftas 57 valores normales (91,9%) y 5 disminuidos (5,6%). En el grupo control 43 valores los hallamos normales (87,8%) uno aumentado (2%) y 5 disminuidos (10,2%). Tuvimos una $X^2=0,653$ y una $p=0,7216$.

Para la **alfa 2** hallamos en el grupo de aftas 53 pacientes normales (85,5%) 1 aumentado (1,6%) y 8 disminuidos (12,9%). En el grupo control 46 pacientes era normales (93,8%) y en 3 disminuida (6,1%). Hallamos una $X^2=2,276$ y una $p=0,3204$.

Para la fracción **beta** del proteinograma hallamos en el grupo con aftas 50 pacientes normales (80,6%) 11 aumentados (17,7%) y uno disminuido (1,6%). en el grupo control 42 pacientes fueron normales (85,7%) 6 aumentados (12,2%) y 1 disminuido (2%). Obteniendo una $X^2=0,653$ y una $p=0,7216$.

Por último para la región **gamma** del proteinograma en el grupo con aftas hallamos 40 pacientes normales (64,5%) 1 aumentado (1,6%) y 21 disminuidos (33,9%). En el control 20 normales (40,8%) y 29 disminuidos (59,2%). Obtuvimos una $X^2=7,527$ y una $p=0,0232$. Existiendo aquí también una diferencia estadísticamente significativa.

	EAR	Control
> Proteínas	17%	7%
> Albúmina	55%	86%
< Alfa 1	6%	10%
< Alfa 2	13%	6%
> Beta	18%	12%
< Gamma	34%	59%

Tabla 22. Proteínas totales y proteinograma en EAR y control.

Al realizar la cuantificación de inmunoglobulinas séricas obtuvimos que para la **IgG** en los pacientes con aftas las 67 determinaciones realizadas se encontraron dentro de la normalidad (100%). En los controles 52 fueron normales (98,1%) y solo 1 la encontramos aumentada (1,9%). Obteniendo una X^2 de 1,275 y $p=0,2589$.

Para la **IgA** en los pacientes con aftas hallamos que 59 fueron normales (88,1%), 6 las encontramos aumentadas (9%) y 2 disminuidas (3%). Mientras que en el grupo control 49 las hallamos dentro de la normalidad (92,4%), 2 aumentadas (3,8%) y 2 disminuidas (3,8%). obteniendo así una $X^2=1,31$ y $p=0,5193$.

Para la **IgM** en los pacientes con aftas 66 tenían valores normales (98,5%), y 1 presentó valores aumentados (1,5%). En el grupo control 51 tenían valores normales (96,2%), y 2 presentaron cifras aumentadas (3,8%). Obteniendo una X^2 de 0,632 y $p=0,4267$.

Así vemos que al comparar las inmunoglobulinas de ambos grupos en ninguna de estas hallamos diferencias estadísticamente significativas.

Al estudiar la **β_2 -microglobulina** en los pacientes con aftas 60 tenían valores normales (96,8%) y 2 tenían valores aumentados (3,2%). En el grupo control las 52 determinaciones que se realizaron estaban dentro de la normalidad (100%). Obteniendo una X^2 de 1,707 y $p=0,1913$.

	EAR	Control
> IgG	0%	2%
> IgA	9%	4%
> IgM	2%	4%
> β_2 microglobulina	3%	0%

Tabla 23. Inmunoglobulinas y microglobulina en EAR y control.

Para las cifras de complemento, cuando valoramos el **C3** en los pacientes con aftas 66 muestras fueron normales (98,5%) y

solamente 1 estaba aumentada (1,5%). En el grupo control las 50 muestras fueron normales (100%). Hallando una X^2 de 0,753 y $p=0,3856$.

Y cuando valoramos el **C4** en el grupo con aftas 62 pacientes tenían valores normales (92,5%), 2 aumentados (3%) y 3 disminuidos (4,5%). En el grupo control 44 tenían valores normales (88%), 1 aumentados (2%) y 5 disminuidos (10%). Obteniendo una X^2 de 1,45 y $p=0,4842$.

	EAR	Control
> C3	2%	0%
> C4	3%	2%

Tabla 24. Valores del complemento en EAR y control.

Al entrar en el apartado de los iones valoramos en el grupo de las aftas el **cinc** viendo que 37 presentaban valores normales (84,1%), 6 los tenían aumentados (13,6%) y solo 1 paciente presentó valor disminuido (2,3%). En el grupo control vimos que 34 determinaciones estaban dentro de la normalidad (97,1%), ninguno tenía valores aumentados y también solamente 1 paciente presentó un valor disminuido (2,3%). Obtuvimos una $X^2=5,169$ y $p=0,0755$.

Otro ion estudiado fue el **cobre** observando que en el grupo de las aftas 29 determinaciones fueron normales (63%), 13 estaban aumentadas (28,3%), y 4 estaban disminuidas (8,7%) . En el grupo control 36 tenían valores normales (90%), solo 1 los presentó aumentados (2,5%) y 3 disminuidos (7,5%). Obteniendo una $X^2=10,816$ y $p=0,0045$. Por lo tanto, en esta comparación si que hallamos diferencias estadísticamente significativas.

	EAR	Control
< Cinc	2%	2%
< Cobre	9%	8%

Tabla 25. Iones en los pacientes con EAR y control

En el apartado de las enzimas hepáticas, para la **GOT** en 65 pacientes fueron normales (97%), y solo en 2 aumentada (3%). En el grupo control en 53 pacientes normal (98,1%), presentándola 1 aumentada (1,9%). Ni en el grupo con aftas, ni en el control hallamos ningún valor disminuido. Obtuvimos una $X^2=0,159$ y $p=0,6903$.

El siguiente enzima fue la **GPT**, en el grupo con aftas en 63 pacientes estaba normal (94%) y en 4 aumentada (6%). En el grupo control en 50 pacientes normal (92,6%) y en 4 aumentada (7,4%). Ningún paciente la presentó por debajo de los límites normales. Obtuvimos una $X^2=1$ y $p=0,7518$.

Al determinar la **LDH** en el grupo con aftas 59 pacientes tenían valores normales (90,8%), 3 aumentados (4,6%), y otros 3 disminuidos (4,6%). En el grupo control 47 estaban dentro de la normalidad (95,2%) y 2 disminuidos sus valores (4,1%). Obtuvimos una $X^2=2,359$ y $p=0,3074$.

Luego valoramos la **GGT** hallando en el grupo con aftas las 66 determinaciones realizadas dentro de los valores normales (100%). En el grupo control 51 pacientes la tenían normal (94,4%) y 3 aumentada (5,6%). Obtuvimos una $X^2=3,761$ y $p=0,0525$.

Por último en la determinación de las **Fosfatasa Alcalinas** hallamos que en los 63 pacientes con aftas en los que fueron determinadas estaban dentro de los límites normales (100%), al igual que en los 47 del grupo control (100%). En ningún paciente las encontramos ni aumentadas ni disminuidas.

	EAR	Control
> GOT	3%	2%
> GPT	6%	7%
> LDH	5%	0%
> GGT	0%	6%

Tabla 26. Alteraciones de las enzimas hepáticas en EAR y control.

Dentro del capítulo de la hematología, valoramos primero el hemograma, determinando que el número de **hematíes** dentro de los pacientes con aftas en 51 muestras estaban en los límites normales (76,1%) y en 16 estaban disminuidos (23,9%). Mientras que en el grupo control en 47 muestras se encontraban normales (85,4%) y en 8 disminuidos (14,5%). No encontramos los hematíes aumentados en ninguno de los dos grupos, y obtuvimos una $p=1,00$.

Los **leucocitos** en el grupo de aftas 52 tenían valores normales (77,6%), 2 aumentados (3%) y 13 disminuidos (19,4%). En el grupo control 44 tenían valores normales (80%), 3 aumentados (5,4%) y 8 disminuidos (14,5%). Obtuvimos una $X^2=0,885$ y $p=0,6423$.

En el grupo de aftas los valores de **hemoglobina (Hb)** 57 estaban dentro de la normalidad (85,1%) y en 10 pacientes se encontraba disminuida (14,9%). En el grupo control 53 estaban normales (96,4%) y 2 disminuida (3,6%). En ninguno de los dos grupos la encontramos aumentada. Obtuvimos una $p=1,0000E-4$.

El **hematocrito** en 56 pacientes con aftas lo hallamos normal (83,6%) y en 11 disminuido (16,4%). En el grupo control en 53 pacientes estaba normal (96,4%) y en 2 disminuido (3,6%). Tampoco hallamos ningún valor aumentado de este parámetro. Obteniendo una $p=0,0000E-4$.

Al estudiar el **volumen corpuscular medio (VCM)** de los pacientes con aftas obtuvimos en 54 de ellos valores normales (80,6%), en 10 aumentados (14,9%) y en 3 disminuidos (4,5%). En los controles en 34 estaban normales (61,8%) y en 21 estaba aumentado (38,2%), no encontrándolo en ninguno disminuido. Obtuvimos una $X^2=10,369$ y $p=0,0056$. teniendo estos resultados significación estadística.

Con la **concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)** en los pacientes con aftas 53 eran normales (79,1%), 13 estaban aumentados (19,4%) y 1 disminuida (1,5%). En los controles en 37 era normal (67,3%), y en 18 estaba aumentada (32,7%). Obtuvimos una $X^2=3,504$ y $p=0,1734$.

	EAR	Control
< Hematíes	24%	15%
< Hb	15%	4%
< Hematocrito	16%	4%
> VCM	15%	38%
< VCM	5%	0%
> CHCM	19%	33%
< CHCM	2%	0%

Tabla 27. Hematología en EAR y controles.

Al estudiar las **plaquetas** en el grupo con aftas vimos que en 65 pacientes fueron normales (97 %), en 1 estaban aumentadas (1,5%) y en 1 disminuidas (1,5%). En el grupo control en 54 pacientes estaban normales (98,2%) y en 1 las hallamos aumentadas (1,8%). Obtuvimos así una $X^2=0,845$ y $p=0.6555$.

Al estudiar la fórmula leucocitaria determinamos primero los **neutrófilos** en los pacientes con aftas hallándolos en 58 normales (86,6%) y en 9 disminuidos (13,4%). En el grupo control en 54 eran normales (98,2%) y en 1 estaban disminuidos (1,8%). No encontramos en ninguna determinación valores aumentados. Obtuvimos una $p=1,0000E-4$.

Al determinar los **linfocitos** en los pacientes con aftas, 64 tenían valores normales (95,5%), 1 los tenían aumentados (1,5%) y 2 disminuidos (3%). En los controles 51 tenían valores normales (92,7%), 2 aumentados (3,6%) y otros 2 disminuidos (3,6%). Obtuvimos una $X^2=0,629$ y $p=0,7303$.

El estudio de los **monocitos** reveló valores normales para 41 pacientes con aftas (61,2%) y valores aumentados para 26 pacientes (38,8%). En el grupo control este estudio mostró 48 valores normales (87,3%), y 7 aumentados (12,7%). No se encontraron valores disminuidos en ningún grupo. Obtuvimos una

$X^2=10,41$ y $p=0,0013$. Por lo tanto fue una comparación estadísticamente significativa.

Los **eosinófilos** de los pacientes con aftas mostraron 51 valores normales (76,1%) y 16 aumentados (23,9%). En los controles se hallaron 51 valores normales (92,7%) y 4 aumentados (7,3%). No se encontró ningún valor disminuido. Obtuvimos una $X^2=6,078$ y $p=0,0137$. Existiendo también diferencias estadísticamente significativas.

	EAR	Control
< Neutrófilos	13%	2%
> Monocitos	39%	13%
> Eosinófilos	24%	7%

Tabla 28. Fórmula linfocitaria en EAR y control.

Y los **basófilos** del grupo con aftas se hallaron valores normales en 65 pacientes (97%), y 2 estaban aumentados (3%). En los controles en 53 pacientes fueron normales (96,4%) y también se halló en 2 pacientes aumentados (3,6%). No se encontró ningún valor disminuido. Obtuvimos una $X^2=0,04$ y $p=0,8407$.

La determinación de la **velocidad de sedimentación globular** en 35 de los pacientes con aftas estaba dentro de la normalidad (54,7%), en 26 estaba aumentada (40,6%) y en 3 disminuida (4,7%). En el grupo control en 38 pacientes estaba normal (76%), en 6 aumentada (12%) y en 6 disminuida (12%). Obtuvimos una $X^2=12,086$ y una $p=0,0024$. Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Al estudiar la concentración de **ácido fólico sérico** en los pacientes con aftas vimos que en 54 pacientes se encontraba dentro de los límites normales (91,5%) y en 5 pacientes estaba disminuida (8,5%), no encontrando ningún valor aumentado. En el grupo control vimos que 45 tenían valores normales (95,7%), 1

aumentada (2,1%) y 1 disminuida (2,1%). Obtuvimos así una $X^2=3,167$ y una $p=0,2053$.

La valoración de la **vitamina B12** en los pacientes con aftas mostró 52 valores normales (89,7%), 2 aumentados (3,4%) y 4 disminuidos (6,9%). En el grupo control 45 valores normales (95,7%), 1 aumentado (2,1%) y 1 disminuido (2,1%). Obtuvimos una $X^2=1,503$ y una $p=0,4718$.

	EAR	Control
< Acido fólico	9%	2%
< Vitamina B12	7%	2%

Tabla 29. Acido fólico y vitamina B12 en EAR y control.

La serología reumática, hallamos en los pacientes con aftas a la **proteína C reactiva (PCR)** 8 positivos (12,3%) y 57 negativos (87,7%). En el grupo control tuvimos 2 positivos (5,1%) y 37 negativos (94,9%). Obteniendo una $X^2=1,446$ y una $p=0,2292$.

Al **factor reumatoide** 5 positivos (7,9%) y 58 negativos en los pacientes con aftas (92,1%). En el grupo control también 5 positivos (12,8%) y 34 negativos (87,2%). Obtuvimos así una $X^2=0,65$ y una $p=0,4202$.

Y por último a la **antiestreptolisina (ASLO)** se observó 5 positividades para los pacientes con aftas (8,1%) y 57 negatividades (91,9%). En el grupo control tuvimos 2 positividades (4,9%) y 39 determinaciones negativas de Antiestreptolisina (95,1%). Obtuvimos una $X^2=0,396$ y una $p=0,5294$.

	EAR	Control
+ PCR	12%	5%
+ Fac. Reumatoide	8%	13%
+ ASLO	8%	5%

Tabla 30. Pruebas reumáticas en EAR y control.

Luego valoramos los autoanticuerpos circulantes determinando los **anti-nucleares** y hallando que en los pacientes con aftas teníamos 12 positivos (20%) y 48 negativos (80%). En el grupo control teníamos 4 positivos (8,9%) y 41 negativos (91,1%). Obtuvimos una $X^2=2,458$ y una $p=0,1169$.

Los anticuerpos **anti-músculo liso** se hallaron positivos en 22 pacientes con aftas (52,4%) y negativos en 20 (47,6%). Mientras que en el grupo control hallamos 10 positivos (22,7%) y 34 negativos (77,3%). Obtuvimos una $X^2=8,087$ y una $p=0,0045$. Por lo tanto, si que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas para estos Ac.

Los anticuerpos **anti-DNA** se hallaron positivos en 1 paciente (2,4%) y en 40 se negativizaron (97,6%). En el grupo control solamente se determinó en 4 pacientes hallándolos en todos negativos (100%). Obtuvimos una $X^2=0,1$ y una $p=0,7521$.

	EAR	Control
+ Ac antinucleares	20%	9%
+ Ac antimúsculo L.	52%	23%
+ Ac antiDNA	2%	0%

Tabla 31. Auto-anticuerpos circulantes en EAR y controles.

III- RESULTADOS ANALITICOS DENTRO DEL GRUPO DE AFTAS

1-EVOLUCION :

A- RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EVOLUCION

A.1- EVOLUCION HACIA LA CURACION
(EVOLUCION 1)

A.2- EVOLUCION EN EL MISMO PATRON
(EVOLUCION 2)

A.3- EVOLUCION AL CAMBIO DE PATRON
(EVOLUCION 3)

A.1-EVOLUCION HACIA LA CURACION (EVOLUCION 1).

De los cuatro pacientes que evolucionaron hacia la curación completa tenemos una **edad** media de 46'7. Todos ellos eran de **sexo** femenino (100%). Solamente 1 de ellas relató **antecedentes familiares** (25%).

Evolución curación	
Edad media	47 años
Mujeres	100%

Tabla 32. Edad y sexo en la evolución a la curación.

Ninguna relacionó el **estrés** con la aparición de brotes de aftas (0%). Solamente 1 de ellas relató la existencia de **antecedentes irritativos o traumáticos** como factor desencadenante de las lesiones (25%), no refiriéndolo las otras 3 (75%). Al estudiar la relación de las aftas con el **ciclo menstrual** vimos que existía en una de las pacientes (25%), no encontrando ninguna relación en las otras 3 (75%). Y en cuanto a los hábitos de **tabaquismo** solo lo presentó 1 de ellas (25%).

Evolución curación	
Estrés	0%
F. irritativos	25%
Menstruación	25%

Tabla 33. Desencadenantes en la evolución a la curación.

El **número de brotes** que presentaron estos pacientes no se repetían de manera continua, sino que existían periodos de remisión más o menos amplios. Perteneciendo por lo tanto todas al grupo 1 (100%). Todos ellos presentaron una media de una a tres **lesiones** por brote (100%). En cuanto a la **duración** referían que era mayor de siete días (75%), excepto uno de ellos que relató una menor duración (25%). Al clasificar las lesiones según el **tamaño clínico** hallamos que en estos pacientes 3 eran de tipo menor (75%), y una de ellas que presentó lesiones tipo herpetiforme (25%). Y al clasificar las lesiones según las **recurrencias** hallamos, como hemos descrito anteriormente, que todos tenían periodos libres sin lesiones, grupo 1, (100%). En cuanto a la **localización** de las lesiones, solo 1 de ellos las presentaba conjuntamente en mucosa masticatoria y de revestimiento (25%), los 3 restantes solamente en mucosas de revestimiento (75%).

	Evolución curación
Brotos intermitentes	100%
< 3 les/brote	100%
> 7 días duración	75%
A. menores	75%
A. mayores	0%
A. herpetiformes	25%
Muc. revestimiento	75%

Tabla 34. Características de las lesiones en la evolución a la curación.

Por último, estudiamos la edad en que **iniciaron** sus lesiones, observando que dos de ellos las iniciaron cuando tenían menos de veinte años (50%), y los otros dos cuando tenían más de veinte años (50%).

Pasamos a estudiar la **analítica** de estos pacientes empezando por la glucemia hallando que en tres de ellos estaba dentro de la normalidad (75%), y una mantenía unos límites superiores a los normales (25%).

El colesterol fue normal en todos los paciente excepto en uno en que estaba aumentado, (75% y 25%).

El ácido úrico, la urea, y la creatinina los hallamos en los cuatro pacientes dentro de los límites normales (100%).

La bilirrubina total, y la bilirrubina directa solamente nos fue determinada en un paciente encontrándose ambas dentro de los límites normales (100%).

Y el hierro fue estudiado en los cuatro pacientes hallándolo en tres de ellos normales (75%) y en el otro disminuido (25%). La transferrina, y su índice de saturación (IST), nos fue determinada en tres pacientes hallándolas en ellos dentro de la normalidad (100%). La ferritina fue determinada en dos de ellos,

hallándola normal en uno (50%) y disminuida en el otro (50%).

Evolución curación	
< Hierro	25%
> Transferrina	0%
< IST	0%
< Ferritina	50%

Tabla 35 Estudio del hierro en en la evolución a la curación.

Las proteínas totales se determinó en tres pacientes hallándolas normales (100%). El proteinograma nos determinó para la albúmina 1 valor normal (25%) y 3 aumentados (75%). Para la alfa-1, los 4 valores normales (100%). La región alfa-2, 3 normales (75%) y 1 disminuido (25%). La beta los 4 normales (100%). Y por último las gamma 2 normales, y 2 disminuidos (50% y el 50%).

Las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, y la beta-2-microglobulina, se estudiaron en tres pacientes estando dentro de la normalidad (100%). El complemento C3 fue estudiado en tres pacientes siendo normal (100%), y el C4 en los cuatro pacientes dando valores también normales (100%).

Al estudiar los iones el cinc nos lo determinaron en dos pacientes encontrándose en uno de ellos normal (50%) y en el otro disminuido (50%). El cobre también fue determinado en dos pacientes encontrándose en los dos aumentado (100%).

Al estudiar los encimas hepáticos GOT, GPT, y LDH en los cuatro pacientes hallamos en tres de ellos valores normales (75%), y en el otro aumentados (25%). Mientras la GGT, y las fosfatasas alcalinas fueron normales en los cuatro pacientes (100%).

El hemograma nos lo determinaron en tres pacientes

hallando los hematíes en dos de ellos normales (66,7%), y en el otro disminuido (33,3%). Los leucocitos estaban en dos pacientes normales (66,7%), y en el otro aumentados (33,3%). La hemoglobina, el hematocrito, y el volumen corpuscular medio estaban en los tres pacientes dentro de la normalidad (100%). Hallamos la concentración de hemoglobina corpuscular media normal en dos pacientes (66,7%), y en el otro aumentada (33,3%). Y las plaquetas fueron halladas en los tres dentro de la normalidad (100%).

La fórmula leucocitaria también fue estudiada en tres pacientes, observando que los neutrófilos estaban dentro de la normalidad (100%). Los linfocitos en dos de ellos fueron normales (66,7%) y en uno estaban disminuidos (33,3%). Los monocitos se hallaron en dos normales (66,7%) y en uno aumentados (33,3%). Los eosinófilos en dos estaban aumentados (66,7%) y en uno fueron normales (33,3%). Los basófilos estaban dentro de la normalidad (100%).

Evolución curación	
< Neutrófilos	0%
> Monocitos	33%
> Eosinófilos	67%

Tabla 36. Variaciones de la fórmula leucocitaria en la evolución a la curación.

La velocidad de sedimentación globular, determinada igualmente en tres pacientes, estaba en ellos dentro de la normalidad (100%).

El estudio del ácido fólico y de la vitamina B₁₂ fue realizado en dos pacientes hallando para el ácido Fólico normalidad en los dos (100%), y para la vitamina uno normal y el otro disminuido (50% y el 50%).

Evolución curación	
< Ac. fólico	0%
< Vit. B12	50%

Tabla 37. Acido fólico y Vit. B12 en la evolución a curación.

En la serología reumática determinamos la proteína C reactiva, hallándola en tres de ellos negativa (75%) y en el otro positiva (25%). El factor reumatoideo y la antiestreptolisina (ASLO) fue negativo en los cuatro pacientes (100%).

Evolución curación	
+ Prot. C reactiva	25%
+ Fac. reumatoide	0%
+ ASLO	0%

Tabla 38. Pruebas reumáticas en la evolución a curación.

El estudio de los autoanticuerpos se realizó determinando los antinucleares en tres pacientes obteniendo positividad en dos de ellos (66,7%) y en el otro fue negativo (33,3%). Los anti-DNA se estudiaron en dos pacientes hallándolos negativos (100%). Los anti-músculo liso se estudiaron en tres pacientes siendo positivos para todos ellos (100%).

Evolución curación	
+ Ac Antinucleares	67%
+ Ac AntiDNA	0%
+ Ac Antimúsculo liso	100%

Tabla 39. Auto anticuerpos en la evolución a curación.

Ninguno de estos pacientes tuvo **lesiones** el día que se realizó la extracción de sangre (0%).

A.2- EVOLUCION MANTENIENDO EL MISMO PATRON (EVOLUCION 2).

De los 41 pacientes que evolucionaron manteniendo el mismo patrón clínico obtuvimos una media de **edad** de 33'5, con una desviación estándar de 17'405, valor mínimo 8, y máximo 67. Rango 59 . El intervalo de confianza era de 28'257 a 38'913 (33'58±5'328). En cuanto al **sexo** 32 eran mujeres (78,1%) y 9 varones (21,9%).

	evolución sin cambios
Edad media	34 años
Mujeres	78%
Hombres	22%

Tabla 40. Edad y sexo en la evolución sin cambios.

No presentaron ningún **antecedente familiar** 24 de estos pacientes, mientras que 12 si que relataban la existencia del mismo, 5 no supieron determinar si existían o no antecedentes familiares.

De estos pacientes 13 de ellos (31,7%) si que relataron el **estrés** como factor desencadenante de las aftas, frente a 28 que no lo relacionaron (68,3%). El **traumatismo** como desencadenante del brote de lesiones fue relatado en 21 pacientes (51,2%), no relacionándolo 20 pacientes (48,8%). El hábito de **fumar** solamente lo presentaba 1 paciente (2,4%), frente a los 40 que no lo presentaron (97,6%). De las mujeres de este grupo, 7 de ellas relacionaron la aparición de brotes con la **menstruación** (17,1%), 3

de ellas no habían presentado todavía, y 22 no lo relacionaron (53,7%).

Evolución sin cambio	
Estrés	32%
Fac. irritativos	51%
Menstruación	17%

Tabla 41. Factores desencadenantes en la evolución sin cambios.

Ya centrándonos en el estudio clínico de las lesiones valoramos primero el **número de brotes**, observando que 25 de ellos, (61%), relataban la existencia de periodos sin lesiones más o menos amplios, y 16 (39%) referían los brotes de manera continua, sin periodos libres de lesiones. El número medio de **lesiones** por brote fue en 27 pacientes dentro de una media de una a tres lesiones por brote (65,8%) y en 14 pacientes tenían una media de más de tres lesiones por brote (34,2%). La **duración** de las lesiones en 15 pacientes era de menos de 7 días (36,6%) y en 26 pacientes de más de 7 días (63,4%).

En cuanto a la clasificación clínica con respecto al **tamaño** en este grupo de pacientes tuvimos 34 aftas de tipo menor (82,9%), 4 de tipo mayor (9,8%), y 3 de tipo herpetiforme (7,3%). Con respecto a la frecuencia de las **recurrencias** vimos que como en el número de brotes en 25 de estos pacientes existían periodos sin lesiones (61%), frente a los 16 que presentaban brotes de manera continua (39%).

En cuanto a la **localización** de estas lesiones 28 pacientes solo las presentaron en mucosas de revestimiento (68,3%) y 13 en ambos tipos de mucosas, masticatoria y de revestimiento (31,7%).

Por último también preguntamos por la **edad de inicio** de sus lesiones obteniendo que 28 pacientes tenían menos de veinte años cuando empezaron a aparecer lesiones en boca (68,3%), y 13

pacientes tenían más de veinte años (31,7%).

	Evolución sin cambios
B. intermitentes	61%
< 3 les/brote	66%
> 7 días duración	63%
A. menores	83%
A. mayores	10%
A. herpetiformes	7%
Muc. revestimiento	68%
Edad inicio < 20 años	68%

Tabla 42. Características de las lesiones en la evolución sin cambio.

Pasamos posteriormente a valorar los datos de **laboratorio** en este grupo de pacientes. Empezando por la glucosa vimos que se nos realizaron 40 determinaciones, de las cuales 35 eran normales (87,7%), y 5 estaban aumentadas (12,5%). La valoración de la urea y la creatinina se realizó en 39 muestras siendo todas normales (100%). El ácido úrico fue determinado en 38 pacientes, hallándose también en todos normales (100%). Al estudiar el colesterol en 39 de estos pacientes hallamos que 31 tenían valores normales (79,5%), 3 aumentados (7,7%) y 5 disminuidos (12,8%).

El estudio de la bilirrubina total se realizó en 29 pacientes, estando 28 valores normales (96,6%) y 1 aumentado (3,4%). La bilirrubina directa se determinó en 30 pacientes hallando igualmente 28 pacientes normales (93,3%), 1 aumentado (3,3%), y 1 disminuido (3,3%).

El estudio del hierro en 40 de estos pacientes mostró 22 normales constituyendo el 55%, 1 aumentado representando el 2'5% y en 17 disminuidos siendo por lo tanto el 42'5%. La transferrina se

estudió en 40 muestras de estos pacientes observando que 37 eran normales (92,5%), y en 3 estaba disminuida (7,5%). El índice de saturación de la transferrina (IST) se estudió en 39 pacientes, observándolo normal en 27 muestras (69,2%), en 3 aumentado (7,7%) y en 9 disminuido (23%). Al estudiar el depósito de hierro unido a proteínas por la determinación de la ferritina en 33 muestras vimos que en 18 eran normales (54,6%) y en 15 estaba disminuido (45,4%).

Evolución sin cambio	
< Hierro	43%
> Transferrina	0%
< IST	23%
< Ferritina	45%

Tabla 43. Estudio del hierro en los pacientes de evolución sin cambio.

Pasamos posteriormente el estudio de las proteínas totales que se realizó en 38 muestras, hallándolas en 32 muestras dentro de la normalidad (84,2%), y en 6 aumentadas (15,8%). En el proteinograma de estos pacientes hallamos que para la albúmina 12 valores eran normales (36,4%), 20 estaban aumentados (60,6%) y 1 disminuido (3%). Las alfa-1, 31 valores eran normales (93,9%) y 2 estaban disminuidos (6,1%). Las alfa-2, 28 valores normales (84,8%), 1 aumentado (3%) y 4 disminuidos (12,1%) Las beta las hallamos en 27 pacientes normales (81,8%), 5 aumentados (15,2%) y en 1 disminuido (3%). Y las gammas en 20 pacientes eran normales (60,6%) y en 13 estaban disminuidas (39,4%).

El estudio de las inmunoglobulinas en 39 muestras de estos pacientes nos mostró que para la IgG, y para la IgM todos los valores fueron normales (100%). Y para la IgA 37 valores fueron normales (94,9%), 1 aumentado (2,6%), y 1 disminuido (2,6%). El estudio de la beta-2-microglobulina se realizó en 36 pacientes,

mostrando todos valores normales (100%).

Evolución sin cambio	
> IgG	0%
> IgM	0%
> IgA	3%
> B2 microglobulina	0%

Tabla 44. Inmunoglobulinas en los pacientes de evolución sin cambio.

El complemento, C3 se realizó en 39 muestras, 38 eran normales (97,4%), y 1 estaba aumentada (2,6%). El C4 se realizó en 38 muestras observando 35 normales (92,1%), 1 aumentada (2,6%), y 2 disminuidas (5,3%).

Evolución sin cambio	
> C3	3%
> C4	3%

Tabla 45. Fracciones del complemento en la evolución sin cambio.

El cinc en 27 muestras, obteniéndolo en 22 normal (81,5%), y en 5 aumentado (18,5%). El cobre en 28 pacientes, 17 normales (60,7%), 9 aumentado (32,1%), y 2 disminuido (7,1%).

Evolución sin cambio	
< Cinc	0%
< Cobre	7%

Tabla 46. Iones en la evolución sin cambio.

Los enzimas hepáticos, el GOT, el GPT, y la LDH se determinó en 38 muestras, hallando que para el GOT 37 de ellas eran normales (97,4%), y 1 estaba aumentada (2,6%). Para el GPT 35 eran normales (92,1%) y 3 estaban aumentadas (7,9%). La LDH 33 muestras eran normales (86,8%), 2 estaban aumentadas (5,3%), y 3 estaban disminuidas (7,9%). La GGT se determinó en 37 pacientes siendo todos normales (100%). Y las fosfatasas alcalinas en 36, estando igualmente todas normales (100%).

El hemograma en estos pacientes fue valorado en 40 muestras. Determinamos los leucocitos viendo que en 32 muestras eran normales (80%) y en 8 estaban disminuidos (20%). Los hematíes mostraron 30 valores normales (75%), y 10 disminuidos (25%). Los valores de la hemoglobina (Hb) fueron para 32 pacientes normales (80%) y para 8 estaba disminuida(20%). El hematocrito en 31 pacientes se encontró normal (77,5%) y en 9 disminuido (22,5%). El volumen corpuscular medio (VCM) lo hallamos en 37 pacientes normales (92,5%), en 2 aumentado (5%), y en 1 disminuido (2,5%). La hemoglobina corpuscular media (CHCM) en 33 pacientes fue normal (82,5%), y en 7 estaba disminuida (17,5%). Las plaquetas fueron halladas normales en 39 pacientes (97,5%) y solamente en 1 estaban disminuidas (2,5%).

Evolución sin cambios	
< Hematíes	25%
< Hb	20%
< Hematocrito	22%
< VCM	2%
> VCM	5%
< CHCM	18%
> CHCM	0%

Tabla 47. Hemograma en la evolución sin cambio.

Pasamos posteriormente al estudio de la fórmula leucocitaria. Empezamos por los neutrófilos observándolos en 35 pacientes normales (87,5%) y en 5 disminuidos (12,5%). Para los linfocitos hallamos las 40 determinaciones dentro de la normalidad (100%). Con los monocitos obtuvimos 26 valores normales (65%) y 14 aumentados (35%). Los eosinófilos nos mostraron 32 valores normales (80%) y 8 aumentados (20%). Y por último los basófilos mostraron 38 valores normales (95%) y 2 aumentados (5%).

Evolución sin cambio	
< Neutrófilos	12%
> Monocitos	35%
> Eosinófilos	20%

Tabla 48. Alteraciones en la fórmula leucocitaria en la evolución sin cambio.

El estudio de la velocidad de sedimentación globular presentó 20 valores normales (52,6%), 17 aumentados (44,4%) y 1 disminuido (2,6%).

El ácido fólico y la vitamina B12 se determinó en 35 muestras hallando para el ácido fólico 32 valores normales (91,4%) y 3 disminuidos (8,6%). Para la vitamina B12, 30 valores normales (85,7%), 2 aumentados (5,7%) y 3 disminuidos (8,6%).

Evolución sin cambio	
< Acido fólico	9%
< Vit. B12	9%

Tabla 49. Acido Fólico y Vit. B12 en la evolución sin cambio.

La serología reumática la determinamos en 36 pacientes. Para la proteína C reactiva hallamos 4 valores positivos (11,1%), y 32 negativos (88,9%). Para el factor reumatoideo hallamos 1

positividad (2,8%) y 35 negativos (97,2%). Y para la antiestreptolisina (ASLO) obtuvimos 5 positivos (13,9%) y 31 negativos (86,1%).

	Evolución sin cambio
+ Proteína C reactiva	11%
+ Factor reumatoide	3%
+ ASLO	14%

Tabla 50. Estudio reumatoideo en la evolución sin cambio

El estudio de los autoanticuerpos se realizó determinando los anti-nucleares en 35 pacientes con 6 valores positivos (17,1%) y 29 negativos (82,9%). Los anti-DNA en 22 pacientes con 1 valor positivo (4,5%) y 21 negativos (95,5%). Los anti-músculo liso en 24 pacientes con 12 positivos, y 12 negativos, representando por lo tanto cada grupo el 50%.

	Evolución sin cambio
+ Ac antinucleares	17%
+ Ac antiDNA	4%
+ Ac antimúsculo liso	50%

Tabla 51. Auto-anticuerpos en la evolución sin cambio.

Al valorar la presencia de lesiones en este grupo de pacientes el día que se realizaron la extracción de sangre para la analítica obtuvimos que en 29 pacientes si que se presentaban lesiones (70,7%) y en 12 pacientes se les realizó sin lesiones en boca (29,3%).

A.3- EVOLUCION CON CAMBIO DE PATRON CLINICO (EVOLUCION 3).

A los 26 pacientes que evolucionaron con un cambio en el patrón en sus lesiones, englobando conjuntamente tanto en lo referente al tamaño de las mismas, como en sus recurrencias, les hicimos también un estudio estadístico descriptivo.

Determinamos la **edad** de los mismos, observando una media de 40'65. Con una desviación standard de 17'062. Con un mínimo de 12, y un máximo de 73. Presentando por lo tanto un rango de 61. El intervalo de confianza fue de 34'09 a 47'21 ($40'65 \pm 6'559$). En cuanto al **sexo** de este grupo de pacientes hallamos que 13 de ellos eran varones (50%), frente a otros 13 que eran mujeres (50%).

Cambio clínico	
Edad media	41 años
Mujeres	50%
Hombres	50%

Tabla 52. Edad y sexo en el cambio de patrón clínico.

Los **antecedentes familiares** los hallamos en 9 de estos pacientes, siendo un 40'9%.

En cuanto a los factores desencadenantes de las lesiones estudiamos en primer lugar el **estrés**, las emociones fuertes o la ansiedad, hallándolos en 12 pacientes como factores desencadenantes (46,2%) y 14 no (53,8%). Otro de los factores desencadenantes estudiados fueron los **irritativos** o traumáticos hallando que 13 pacientes si que los relacionaron (50%) y otros 13 no (50%). El **tabaco** como un hábito fue detectado solamente en 1 de estos pacientes (3,8%) y 25 no lo relataron (96,2%). Y de las 13 mujeres que pertenecían a este grupo 7 de ellas si que relacionaban la aparición de lesiones en relación con el **ciclo menstrual** y/o

embarazos (26,9%) y 6 de ellas no (23,1%).

Estrés	Cambio clínico
	46%
Fac. irritativos	50%
Menstruación	27%

Tabla 53. Factores desencadenantes en la evolución con cambio.

Pasamos al estudio clínico de las lesiones en este grupo de pacientes, determinando primero el número de **brotos** hallamos que 11 de ellos presentaban períodos de lesiones alternando con períodos de remisión, constituyendo el 42'3%, y 15 presentaban brotes de manera continua, siendo estos el 57'7%. El número medio de **lesiones** por brote fue en 17 pacientes de tres lesiones por brote (65,4%) y 9 presentaron más de tres lesiones (34,6%). La **duración** de las mismas fue en 14 pacientes de una media de menos de siete días (53,8%) y en 12 una media de más de siete días (46,2%).

Al clasificar las lesiones según el **tamaño** de las mismas hallamos que 23 de estos pacientes presentaban aftas de tipo menor (88,5%) y 3 pacientes presentaron aftas mayores (11,5%), no existiendo en este grupo de pacientes aftas herpetiformes. Al clasificarlas según las **recurrencias** obtenemos que 11 pacientes eran de tipo 1 (42,3%) y 15 eran del tipo 2 (57,7%).

La **localización** de las lesiones en 17 pacientes la hallamos en mucosas de revestimiento únicamente, constituyendo el 63'4%, y en 9 pacientes también existía participación de mucosa queratinizada, siendo estos el 34'6%.

La **edad de inicio** de las aftas correspondió en 13 pacientes a menos de veinte años (50%) y en los otros 13 a más de veinte años (50%).

	Cambio clínico
B. intermitentes	42%
< 3 les/brote	65%
> 7 días duración	46%
A. menores	88%
A. mayores	12%
A. herpetiformes	0%
Muc. revestimiento	63%
Edad inicio < 20 años	50%

Tabla 54 Características de las lesiones en la evolución con cambio clínico.

Al estudiar los datos de **laboratorio**, empezamos por la química determinando la glucemia en 25 pacientes y hallando que en 18 era normal (72%) y en 7 estaba aumentada (28%). La urea y la creatinina fue estudiada en 24 pacientes siendo en todos ellos normal (100%). El ácido úrico se determinó en 25 muestras estando 24 normales (96%) y en 1 disminuido (4%). El estudio del colesterol en 25 pacientes nos mostró 21 valores normales (84%) 3 aumentados (12%) y 1 disminuido (4%).

La bilirrubina directa la hallamos en todas las muestras normales, menos en 1 paciente que estaba aumentada (94,1% y 5,9%).La bilirrubina total fue en todos normales (100%).

El hierro se determinó en 24 pacientes obteniendo 14 valores normales (58,3%) 1 aumentado (4,2%) y 9 disminuidos (37,5%). En el estudio de la transferrina en 23 muestras hallamos, 21 valores normales (91,3%), 1 aumentado (4,4%) y 1 disminuido (4,4%). Y para su índice de saturación (IST)16 valores normales (69,6%), 3 aumentados (13%) y 4 disminuidos (17,4%). La ferritina se determinó en 21 pacientes mostrando 18 con valores normales (85,7%) y 3 disminuidos (14,3%).

Cambio clínico	
< Hierro	38%
> Transferrina	4%
< IST	17%
< Ferritina	14%

Tabla 55. Estudio del hierro en la evolución con cambio.

Pasamos a la sección de inmunología, realizando los estudios en 25 muestras de estos pacientes, en primer lugar determinamos la cifra total de las proteínas plasmáticas obteniendo 20 valores normales (80%) y 5 aumentados (29%). El proteinograma en este grupo de pacientes lo hallamos para la albúmina 12 normales (48%), 11 aumentados (44%), 2 disminuidos (8%). Para la alfa-1 y alfa-2, normales 21 (84%), 1 aumentado (4%) y 3 disminuido (12%). Para la beta, 19 normales (76%) y 6 aumentados (24%). Y para las gammas, 18 normales (72%), 1 aumentado (4%) y 6 disminuidos (24%).

En el estudio de las inmunoglobulinas séricas obtuvimos para la IgG los 25 valores eran normales (100%). Para la IgA 19 valores eran normales (76%), 5 estaban aumentados (20%) y 1 disminuido (4%). En la IgM hallamos 24 valores normales (96%) y 1 aumentado (4%). El estudio de la beta2-microglobulina se realizó en 23 muestras hallando 21 valores normales (91,3%) y en 2 aumentada (8,7%).

	Cambio clínico
> IgA	20%
> IgG	0%
> IgM	4%
> B2 microglobulina	9%

Tabla 56. Globulinas en los pacientes con cambio.

La determinación de las fracciones del complemento se realizó en 25 muestras, siendo para el C3 los 25 valores normales (100%), y para el C4, 23 valores normales (92%), 1 aumentado (4%) y 1 disminuido (4%).

	Cambio clínico
> C3	0%
> C4	4%

Tabla 57. Fracciones del complemento en la evolución con cambio.

Las siguientes determinaciones fueron los iones, estudiando el cinc en 15 muestras y obteniendo 14 valores normales (93,3%) y 1 aumentado (6,7%). El cobre en 16 muestras obteniendo 12 valores normales (75%), 2 aumentados (12,5%) y 2 disminuidos (12,5%).

	Evolución con cambio
< Cinc	0%
< Cobre	12%

Tabla 58. Iones en la evolución con cambio.

Fueron estudiadas en 25 muestras la GOT, la GPT, y la

GGT, siendo todos los valores normales (100%). La LDH, y las fosfatasas alcalinas se determinaron en 23 muestras estando igualmente todos los valores normales (100%).

Después pasamos a la hematología, determinada toda ella en 24 muestras de estos pacientes, estudiando primero el hemograma, y hallando para los leucocitos 18 valores normales (75%), 5 aumentados (20,8%) y 1 disminuido (4,2%). Para los hematíes obtuvimos 19 valores normales (79,2%) y 5 disminuidos (20,8%). En la hemoglobina (Hb) y el hematocrito 22 valores normales (91,7%) y 2 disminuidos en ambas (8,3%). El volumen corpuscular medio (VCM) mostró 14 valores normales (58,3%), 8 aumentados (33,3%) y 2 disminuidos (8,3%). La hemoglobina corpuscular media (CHCM) 18 valores normales (75%) 5 aumentados (20,8%) y 1 disminuido (4,2%). Las plaquetas las hallamos en 23 pacientes normales (95,8%) y solamente en 1 aumentadas (4,2%).

Evolución con cambios	
< Hematíes	21%
< Hb	8%
< Hematocrito	8%
< VCM	33%
> VCM	8%
< CHCM	21%
> CHCM	4%

Tabla 59. Hemograma en la evolución con cambio.

Luego pasamos a estudiar la fórmula leucocitaria, viendo que para los neutrófilos en 20 valores eran normales (83,3%) y en 4 estaban disminuidos (16,4%). Para los linfocitos 22 valores eran normales (91,7%), en 1 estaban aumentados (4,2%), y en 1 estaban disminuidos (4,2%). En los monocitos hallamos 13 valores normales representando el 54,2% y 11 aumentados, correspondiendo a estos

el 45'8%. En los eosinófilos hallamos 18 valores normales (75%) y 6 aumentados (25%). Y por último para los basófilos fueron los 24 valores normales (100%).

Evolución con cambio	
< Neutrófilos	16%
> Monocitos	46%
> Eosinófilos	25%

Tabla 60. Fórmula leucocitaria en la evolución con cambio.

La velocidad de sedimentación globular se determinó en 23 pacientes, teniendo en 12 valores normales (52,2%), 9 aumentados (39,1%) y 2 disminuidos (8,7%).

Al estudiar el ácido fólico se determinó en 22 pacientes teniendo 20 valores normales (91%), y 2 valores disminuidos (9%). Y la vitamina B12 se determinó en 21 pacientes hallándola en todos normales (100%).

Evolución con cambio	
< Ac. fólico	9%
< Vit. B12	0%

Tabla 61. Acido fólico y vit. B12 en la evolución con cambio.

Para valorar la serología reumática, estudiamos la proteína C reactiva en 25 muestras hallando 3 positividadades (12%) y 22 negativos (88%). El factor reumatoide se analizó en 23 muestras hallándolo en 4 positivo (17,4%) y en 19 negativo (82,6%). Y para la antiestreptolisina (ASLO) las 22 muestras donde la determinamos estaban todas normales (100%).

	Evolución con cambio.
+ Prot. C reactiva	12%
+ Fac. reumatoide	17%
+ ASLO	0%

Tabla 62. Pruebas reumáticas en la evolución con cambio.

El estudio de los autoanticuerpos circulantes lo hicimos determinando los anti-nucleares hallando 4 valores positivos (18,2%) y 18 negativos (81,8%). En los anti-DNA constatamos las 17 determinaciones negativas (100%). Y los anti-músculo liso hallando para estos pacientes 7 valores positivos, siendo estos el 46,7%, y 8 negativos constituyendo el 53,3%.

	Evolución con cambio
+ Ac antinucleares	18%
+ Ac antiDNA	0%
+ Ac antimúsculo liso	47%

Tabla 63. Autoanticuerpos en la evolución con cambio.

De todos estos pacientes, 18 presentaron lesiones cuando se les realizó la extracción de sangre para el estudio analítico (69,2%) y 8 pacientes no tuvieron lesiones dicho día (30,8%).

B- COMPARACION ENTRE LOS CASOS DE EVOLUCION SIN CAMBIO DE PATRON Y CON CAMBIO DEL MISMO. (EVOLUCION 2 Y 3)

Al realizar el estudio analítico determinamos primero la **edad** media de los pacientes que evolucionaron sin cambio de patrón, esta era de 33'6 y la de los que evolucionaron cambiando el patrón clínico era de 40'7. Comparando ambos grupos mediante la t de student obtuvimos un valor de $t = -1'632$ y una $p = 0'1075$ por lo tanto no significativo estadísticamente.

Al valorar el **sexo**, las mujeres en el grupo de evolución sin cambio (grupo 2) fueron 32, representando el 78,1% y en el grupo con cambio de patrón (grupo 3) fueron 13, constituyendo el 50%. Los hombres en el grupo sin cambio fueron 9, siendo el 21'9% y en el grupo con cambio fueron 13, representando el otro 50%. Comparando ambos grupo obtuvimos un valor de $X^2 = 5'676$ y $p = 0'017$, por lo tanto las diferencias fueron significativas.

Los **antecedentes familiares** estuvieron presentes en 12 pacientes del grupo sin cambio de evolución (33,3%) y en 9 pacientes del grupo con cambio (40,9%). No lo relataron 24 pacientes del grupo que no cambió (66,7%) y 13 de los que si que cambiaron (59,1%). En el grupo sin cambio 5 pacientes los desconocían y 4 en el grupo con cambio. Comparando ambos grupos obtuvimos un valor de $X^2 = 0'339$ y $p = 0'5602$.

Cuando comparamos el **estrés** como factor desencadenante de las lesiones obtuvimos que lo relataban 13 pacientes del grupo sin cambio (31,7%) y 12 del grupo con cambio (46,2%). No lo relataron 28 pacientes del grupo 2 y 14 del grupo 3. Obteniendo una $X^2 = 1'42$ y $p = 0'233$.

Comparando los factores **irritativos o traumáticos** también como desencadenantes de las lesiones obtuvimos que los relacionaban 21 pacientes del grupo sin cambio (51,2%) y 13 pacientes del grupo que cambió de patrón (50%). Y no los relacionaban 20 pacientes del grupo sin cambio (48,8%) y otros 13 del grupo con cambio (50%). Obtuvimos por lo tanto $X^2 = 9,467$ y una $p = 0'922$.

El hábito de **fumar** lo relataron 1 pacientes del grupo que no cambió de patrón (2,4%) y 1 paciente del grupo que cambió

(3,8%). No lo relataron 40 pacientes del grupo sin cambio (97,6%) y 25 pacientes del grupo que cambió (96,2%). Obteniendo así una $X^2=0'109$ y una $p=0'7415$.

Estudiando en las mujeres si relacionaban el **ciclo menstrual** con la aparición de brotes obtuvimos que eran 7 las de ambos grupos que si que lo relataban, representando un 17,1% para el grupo sin cambio de patrón y un 26,9% para el que cambió de patrón clínico. Del grupo sin cambio no lo relacionaban 23 pacientes (56,1%) y 6 del grupo con cambio (23,1%). Del grupo sin cambio 3 mujeres no la habían presentado aún. Con estos resultados obtuvimos un $X^2=7,131$ y una $p=0,0283$.

Pasamos a la comparación de las características clínicas de las lesiones. Comparamos el **número de brotes** en ambos grupos obteniendo que presentaban períodos de remisión 25 pacientes de los que mantuvieron el patrón (61%) y 11 pacientes de los que cambiaron de patrón (42,3%). Los brotes se sucedieron de manera continua en 16 pacientes de los que mantenían su patrón (39%) y en 15 de los que cambiaron (57,7%). Con esto obtenemos un $X^2=2,23$ y una $p=0,1353$.

El número medio de **lesiones** por brote fue de una media de tres lesiones por brote en 27 pacientes del grupo sin cambio (65,8%) y de 17 pacientes del grupo que cambió (65,4%). Y de una media de más de tres lesiones en 14 pacientes (34,2%) y en 9 pacientes (34,6%) de ambos grupos respectivamente. Hallando por lo tanto una $X^2=1,553$ y una $p=0,9686$.

La **duración** de las lesiones en boca fue de una media de menos de siete días en 15 pacientes del grupo con el mismo patrón (36,6%) y en 14 pacientes del grupo que cambió de patrón (53,8%). Tuvieron una duración de más de siete días 26 pacientes (63,4%) y 12 pacientes (46,2%) de ambos grupos respectivamente. Los valores obtenidos en la comparación fueron $x^2=1'931$ y $p=0'1647$.

En la comparación de las clasificación clínica de las lesiones según el **tamaño** hallamos que en el grupo sin cambio tuvimos 34 aftas de tipo menor (82,9%) y en el grupo que cambió de patrón 23 (88,5%). 4 aftas de tipo mayor (9,8%) y 3 (11,5%)

respectivamente para cada grupo. Y las de tipo herpetiforme las presentaron solamente 3 pacientes del grupo que no cambió de patrón clínico (7,3%). En la comparación hallamos $\chi^2=2'008$ y una $p=0'366$.

Luego comparamos la clasificación según las **recurrencias** obteniendo que los pacientes que presentaban lesiones de manera continua eran 25 en el grupo sin cambio (61%) y 11 en el grupo que cambió (42,3%). Los pacientes que presentaron períodos libres de lesiones fueron 16 en el primer grupo (39%) y 15 en el segundo (57,7%). Obtuvimos así una $\chi^2= 2,23$ y una $p=0,1353$

Al estudiar la **localización** en ambos grupo hallamos que en mucosa de revestimiento exclusivamente la presentaron 28 pacientes del grupo sin cambio (68,3%) y 17 del grupo con cambio (65,4%). Existió también participación de mucosa queratinizada en 13 pacientes del grupo sin cambio (31,7%) y en 9 del grupo que cambió (34,6%). Tras la comparación tampoco hallamos diferencias, con una $\chi^2=0'061$ y $p=0'804$.

Al realizar el estudio comparativo de la **edad de inicio** de las aftas obtuvimos que 28 pacientes del primer grupo tenían menos de veinte años (68,3%) y 13 pacientes del segundo grupo (50%). Más de veinte años tenían 13 pacientes de ambos grupos (constituyendo un 31,7% y un 50% respectivamente). Tuvimos una $X^2=2,242$ y una $p=0,1343$.

Pasamos a la comparación de la **analítica** en ambos grupos observando que la glucemia estaba aumentada 5 pacientes del grupo que mantuvo el patrón clínico (12,5%) y en 7 pacientes que evolucionaron con cambio de patrón (28%). Fue normal en 35 pacientes del primer grupo (87,5%) y en 18 del segundo (72%). $X^2=2,455$ $p=0,1171$.

La urea, y la creatinina la hallamos normal en las 39 determinaciones que realizamos en el grupo que mantuvieron el patrón, y en las 24 determinaciones del grupo que cambió de patrón.

El ácido úrico fue normal en 38 pacientes que no

cambiaron el patrón (100%) y en 24 pacientes que si que cambiaron (96%). Lo hallamos disminuido solamente en 1 paciente del grupo que cambió de patrón (4%). Existiendo una $p=1$

El colesterol lo hallamos normal en 31 pacientes del grupo sin cambio (96,5%) y en 21 pacientes del grupo con cambio de patrón (84%). Aumentado en 3 pacientes de ambos grupos (representando un 7,7% y un 12% respectivamente). Disminuido en 5 pacientes (12,8%) y en 1 paciente (4%) de ambos grupos respectivamente. Obteniendo una $X^2=1,604$ y una $p=0,4484$.

La bilirrubina total fue normal en 28 pacientes del grupo sin cambio (96,6%) y en 16 pacientes del grupo que cambió (100%). Solamente la hallamos aumentada en 1 paciente del grupo que no cambió de patrón (3,4%). Obtuvimos una $X^2=0,564$ y una $p=0,4525$.

La bilirrubina directa fue normal en 28 (93,3%) y en 16 pacientes (94,1%) del grupo sin cambio y con cambio respectivamente. Estaba aumentada en 1 paciente de cada grupo (3,3% y 5,9%). Y solamente la hallamos disminuida en 1 paciente del grupo que mantuvo el patrón clínico (3,3%). Obtuvimos una $X^2=0,733$ y una $p=0,6931$.

En el estudio comparativo de la transferrina hallamos que presentaban valores normales 37 pacientes del grupo sin cambios (92,5%) y 21 pacientes del grupo con cambios de patrón (91,3%). Solamente 1 paciente del grupo que cambió la presentó aumentada (4,4%) Y disminuida la presentaron 3 pacientes del grupo sin cambio (7,5%) y 1 paciente del grupo que cambió de patrón (4,4%). Hallamos una $X^2=1,97$ y una $p=0,3735$.

El índice de saturación de la transferrina lo hallamos normal en 27 (69,2%) y en 16 pacientes (69,6%) respectivamente del grupo que mantuvo el patrón y el que cambió el mismo. aumentado en 3 pacientes de ambos grupos (7,7% y 13%) y disminuida en 9 (23,1%) y en 4 pacientes (17,4%) de ambos grupos respectivamente. Obtuvimos una $X^2=0,651$ y una $p=0,722$.

La ferritina fue normal en 18 pacientes de ambos grupos (54,6% y 85,7%, respectivamente) y disminuida en 15 pacientes del

grupo que no cambió de patrón (45,4%), y en 3 pacientes del grupo que cambió de patrón (14,3%).

En el estudio comparativo de las proteínas totales hallamos que en el grupo sin cambio de patrón 32 pacientes tenían valores normales (84,2%) y en el grupo que cambiaron de patrón 20 pacientes tenían valores normales (80%). Valores aumentados los presentaron 6 pacientes del primer grupo (15,8%) y 5 pacientes del segundo grupo (20%). Obtuvimos una $X^2=0,185$ y una $p=0,6667$.

Posteriormente comparamos las distintas inmunoglobulinas, observando que para la IgG las 39 determinaciones del grupo que mantuvo el patrón fueron normales (100%), igual que las 25 determinaciones de los pacientes que variaron de patrón (100%).

Para la IgA ya observamos que estaba normal en 37 determinaciones del grupo que no varió de patrón (94,9%) y en 19 del que varió (76%). Aumentada en 1 determinación del primer grupo (2,6%) y en 5 del segundo (20%). Y disminuida en un paciente de cada grupo (representando respectivamente un 2,6% y un 4%). La $X^2=5,661$ y una $p=0,059$.

La IgM la hallamos normal en los 39 pacientes del grupo sin cambio (100%) y en 24 del grupo que varió de patrón (96%) estando aumentada en 1 paciente de este mismo grupo (4%). Hallamos una $X^2=1,585$ y una $p=0,2081$.

En el estudio de la β_2 microglobulina hallamos que las 36 determinaciones del grupo que no varió de patrón fueron normales (100%), igual que 21 pacientes del grupo que varió (91,3%), hallando aumentadas 2 determinaciones de este grupo (8,7%). Obtuvimos así una $X^2=3,24$ y una $p=0,0718$.

Pasamos al estudio comparativo del complemento, hallando que para C3, 38 determinaciones del grupo que no cambió fueron normales (97,4%) y las 25 del grupo que cambió (100%). hallamos también 1 valor aumentado en el primer grupo (2,6%). Con esto tenemos una $X^2=0,651$ y una $p=0,4197$.

Para el C4 obtuvimos 35 valores normales en el grupo

sin cambio (92,1%) y 23 en el que cambió (92%). 1 valor aumentado en ambos grupos (2,6% y 4% respectivamente) y 2 valores disminuidos en el primer grupo (5,3%) y 1 en el segundo (4%). Hallamos una $X^2=0,139$ y $p=0,9326$.

Al comparar los iones empezamos por el zinc observando que en el grupo que no varió teníamos a 22 pacientes (81,5%) y a 14 del grupo que varió (93,3%) que presentaban valores normales. 5 pacientes del primer grupo (18,5%) y 1 paciente del segundo presentaban valores aumentados (6,7%). Obteniendo una $X^2=1,106$ y una $p=0,2929$.

El cobre lo hallamos normal en 17 pacientes del grupo que no cambió (60,7%) y en 12 del que cambió (75%). Aumentado en 9 (32,15) y en 2 pacientes respectivamente (12,5%). Y disminuido en 2 pacientes de cada grupo (7,1% y 12,5% respectivamente). Hallando una $X^2=2,208$ y una $p=0,3315$.

El hierro lo hallamos normal en 22 pacientes del grupo que no cambió (55%) y en 14 del grupo que cambió (58,3%). Aumentado en 1 paciente de cada grupo (2,5% y 4,2% respectivamente). Y disminuido en 17 pacientes del primer grupo (42,5%) y en 9 pacientes del segundo (37,5%). Obteniendo una $X^2=0,225$ y una $p=0,8802$.

Entramos en el estudio comparativo de los enzimas hepáticos empezando por el GOT donde hallamos que 37 pacientes del grupo sin cambio eran normales (97,4%) y los 25 del grupo que cambió (100%) y 1 paciente aumentado que pertenecía al primer grupo (2,6%). Obteniendo una $X^2=0,669$ y una $p=0,4136$.

Para la GPT observamos 35 pacientes normales en el grupo que no cambió (92,1%) y los 25 pacientes del grupo que varió su patrón (100%). También hallamos 3 pacientes con valores aumentados que pertenecían al primer grupo (7,9%). Hallando una $X^2=2,072$ y una $p=0,15$.

En la LDH vimos que estaban normales 33 pacientes del primer grupo (86,8%) y los 23 del segundo (100%). También observamos 2 pacientes aumentados (5,3%) y 3 disminuidos (7,9%) que pertenecían al grupo que no varió de patrón. Obteniendo una

$X^2=3,297$ y una $p=0,1924$.

En la GGT las 37 determinaciones del grupo que no varió (100%) y las 25 del grupo que varió (100%) fueron normales. Igual que en las Fosfatasas Alcalinas donde las 36 determinaciones del primer grupo (100%) y las 23 del segundo (100%) fueron normales.

Entramos posteriormente en el estudio comparativo del hemograma, comenzando por los leucocitos, donde hallamos que en 32 pacientes eran normales en el grupo que no varió (80%) y en 18 del grupo que varió (75%). Aumentados hallamos 1 (4,2%) y pertenecían a este último grupo. Y con valores disminuidos hallamos 8 del primer grupo (20%) y 5 (20,8%) del segundo. Con una $X^2=1,72$ y una $p=0,4232$.

Los hematíes los obtuvimos normales en 30 pacientes del primer grupo (75%) y en 19 del segundo (79,2%). Y disminuidos en 10 pacientes del primero (25%) y en 5 del segundo (20,8%). Así tenemos una $p= 1$.

La hemoglobina estaba normal en 32 pacientes del grupo que no varió (80%) y en 22 pacientes del grupo que varió (91,7%). y disminuida en 8 (20%) y en 2 pacientes (8,3%) de ambos grupos respectivamente. Hallando una $p=1$.

El hematocrito lo hallamos normal en 31 pacientes del grupo que no cambió (77,5%) y en 22 pacientes del grupo que cambió (91,7%). Y disminuida en 9 (22,5%) y en 2 (8,3%) pacientes de ambos grupo respectivamente. Obteniendo una $p= 1$.

El volumen corpuscular medio lo hallamos normal en 37 pacientes del sin cambio (92,5%) y en 14 pacientes del grupo que varió (58,3%). Aumentado en 2 pacientes del primer grupo (5%) y en 8 del segundo (33,3%) y disminuido en 1 paciente (2,5%) y en 2 (8,3%) de ambos grupos respectivamente. Con una $X^2=10,993$ y una $p= 0,0041$.

La hemoglobina corpuscular media estaba normal en 33 pacientes (82,5%) y en 18 (75%) del grupo que no varió y del grupo que varió respectivamente. Aumentada en 5 pacientes del segundo grupo (20,8%) y en 7 pacientes del primer grupo (17,5%). Y disminuida en 1 del grupo que cambió de patrón (4,2%). Con una $X^2=1,861$ y una $p=0,3943$.

Las plaquetas las hallamos normales en 39 pacientes (97,5%) y en 23 pacientes (95,8%) del grupo que no varió y del que varió respectivamente. En 1 paciente disminuidas del primer grupo (2,5%). Y en otro aumentada del segundo (4,2%). Teniendo una $X^2=2,271$ y una $p=0,3213$.

Pasamos posteriormente al estudio comparativo de la fórmula leucocitaria viendo que los neutrófilos estaban normales en 35 pacientes (87,5%) y en 20 (83,3%) del grupo que no cambió y del grupo que cambió respectivamente. Y disminuidos en 5 (12,5%) pacientes del primer grupo y en 4 del segundo (16,7%). Hallando una $p=1$.

Los linfocitos los hallamos todos normales en las 40 determinaciones del grupo sin cambio de patrón (100%) y en el que cambió hallamos 22 valores normales (91,7%), 1 aumentado (4,2%) y 1 disminuido (4,2%). Obteniendo una $X^2=3,441$ y una $p=0,179$.

En los monocitos hallamos 26 valores normales en el grupo que mantuvo su patrón (65%) y 13 en el grupo que varió (54,2%). Aumentados hallamos 14 valores para el primer grupo (35%) y 11 para el segundo (45,8%). Teniendo una $X^2=0,74$ y una $p=0,33898$.

En los eosinófilos obtuvimos 32 valores normales (80%) y 18 (75%) para el grupo que no cambió y que cambió respectivamente. Y aumentados 8 pacientes (22%) en el primer grupo y 6 (25%) en el segundo respectivamente. Con una $X^2=0,219$ y una $p=0,6395$.

Por último en el estudio de los basófilos hallamos valores normales en 38 pacientes del grupo sin cambio de patrón (95%) y en los 24 del grupo que cambió (100%). y 2 valores aumentados en el primer grupo (5%). Con una $X^2=1,239$ y una $p=0,2657$.

Al determinar la velocidad de sedimentación globular obtuvimos valores normales en 20 pacientes del grupo sin cambio (52,6%) y en 12 pacientes del grupo con cambio de patrón (52,2%). Valores aumentados en 17 pacientes del primer grupo (44,7%) y en 9 del segundo (39,1%). Y disminuidos en 1 paciente del primer

grupo (2,6%) y en 2 del segundo (8,7%). Obteniendo una $X^2=1,178$ y una $p=0,555$.

El estudio del ácido fólico lo obtuvimos normal en 32 pacientes del grupo sin variaciones de patrón (91,4%) y en 20 pacientes del grupo con cambio (90,9%). Y disminuido en 3 pacientes del primer grupo (8,6%) y en 2 del segundo (9,1%). Hallamos una $p=1$

La vitamina B₁₂ la hallamos normal en 30 pacientes del grupo sin variaciones de patrón (85,7%) y en los 21 pacientes del grupo que cambió (100%). También lo hallamos aumentado en 2 pacientes (5,7%) y disminuido en 3 pacientes del primer grupo (8,6%). Con una $X^2=3,294$ y una $p=0,1926$.

En el estudio de la serología reumática obtuvimos para la proteína C reactiva 4 valores positivos en pacientes del grupo que no varió (11,1%) y 3 positivos en pacientes del grupo que varió (12%). Y valores negativos 32 para el primer grupo (88,9%) y 22 para el segundo (88%). Hallamos una $X^2=0,011$ y una $p=0,9147$.

Con el factor reumatoide hallamos 1 positividad para el grupo sin cambio (2,8%) y 4 positivities para el que cambió (17,4%). Valores negativos hallamos 35 para el primer grupo (97,2%) y 19 para el segundo (82,6%). Hallando una $X^2=3,864$ y una $p=0,0493$.

Y para la antiestreptolisina tuvimos 5 valores positivos para el grupo que no cambió (13,9%) y 31 negativos para este grupo de pacientes (86,1%). Los que cambiaron de patrón presentaron los 22 valores negativos (100%). Obtuvimos una $X^2=3,344$ y una $p=0,0675$.

Al estudio de los autoanticuerpos comparamos los antinucleares hallando positividad en 6 pacientes del grupo sin cambio (17,1%) y en 4 pacientes del grupo que cambió (18,2%). Y valores negativos para 29 pacientes del primer grupo (82,9%) y para 18 del segundo (81,2%). Tuvimos una $X^2=0,01$ y una $p=0,92$.

Al comparar los anti-DNA hallamos positivo solo 1 paciente del grupo sin variaciones (4,6%) y negativos 21 pacientes

de este grupo (95,4%) y los 17 del grupo con cambio de patrón (100%). Obteniendo una $X^2=0,793$ y una $p=0,3732$.

Por último comparamos los anticuerpos anti-músculo liso hallándolo positivo en 12 pacientes del grupo sin cambio (50%) y en 7 pacientes del grupo que cambió (46,7%). Y negativo en 12 pacientes del primer grupo (50%) y en 8 pacientes del segundo (53,3%). Tuvimos una $X^2=0,041$ y una $p=0,8394$.

En el estudio comparativo del proteinograma hallamos para la albumina en el grupo sin variación de patrón 14 valores normales (41,2%), y en el que varió de patrón 10 valores normales (40%). En cuanto a los valores aumentados fueron 19 en el primer grupo (55,9%) y 13 en el segundo (52%). Y los disminuidos fueron 1 en el grupo sin cambio (2,9%) y 2 en el que cambió. Por lo tanto tuvimos una $X^2=0,77$ y una $p=0,6804$.

La alfa-1, fue normal en 32 pacientes del grupo que mantuvo el patrón (94,1%) y en 23 del grupo que no lo mantuvo (92%). Ningún paciente de estos grupos presentó valores aumentados. Y disminuidos tuvimos 2 pacientes de cada grupo (representado un 5,9% y un 8% respectivamente). La $p=1$.

Para la alfa-2 los valores normales fueron de 29 en el primer grupo (85,3%) y de 21 en el segundo (84%). Aumentado hallamos 1 paciente de cada grupo (representando un 2,9% y un 4% respectivamente). Y disminuida en 4 pacientes del grupo sin cambio (11,8%) y en 3 del grupo que varió (12%). Con esto tuvimos una $X^2=0,051$ y una $p=0,9747$.

Para la beta hallamos 30 valores normales (88,2%) en el primer grupo, y 18 valores normales (72%) en el segundo. Aumentados tuvimos 3 valores en el grupo sin cambio (8,8%) y 7 en el que cambió (28%). Y por último solo 1 valor disminuido en el primer grupo (2,9%). Obtuvimos una $X^2=4,328$ y una $p=0,1149$.

Y para la gamma 21 determinaciones del primer grupo fueron normales (61,8%), y 17 del segundo (68%). Aumentado solo un paciente del segundo grupo (4%). Disminuido 13 del grupo sin cambio (38,2%) y 7 del grupo que varió (18%). La $X^2=1,892$ y la $p=0,3883$.

Al valorar la presencia de **lesiones** el día que se les realizó la analítica tenemos que en el grupo que mantienen el patrón 30 pacientes presentaron lesiones (73,2%) y en el grupo que cambió 18 (69,2%). No tenían ningún tipo de lesión en sus mucosas el día de la analítica 11 pacientes del grupo dos (26,8%) y 8 del grupo tres (30,8%). Hallamos una $X^2=0,122$ y una $p=0,7273$.

2- TIPOS CLINICOS

A- RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN LOS DISTINTOS PATRONES CLINICOS SEGUN EL TAMAÑO

Dentro de la denominación de patrón clínico según el tamaño de las lesiones, dividimos a los pacientes en aftas tipo menor, aftas tipo mayor, y por último aftas herpetiformes.

Tomamos a estos tres grupos de pacientes, y valoramos dentro de cada grupo todos los datos clínicos y de laboratorio, realizando de nuevo una estadística descriptiva para estos pacientes.

A.1-PACIENTES CON AFTAS MENORES :

A este grupo pertenecían 60 **pacientes** del total de los 71 de la muestra.

La **edad** media de estos pacientes fue de 38 años, con una desviación estándar de 17,63. Con un mínimo de 8 y un máximo de 71. Presentando un rango de 63. En ellos hallamos que la distribución por **sexo** era de 17 varones (28,3%) y 43 mujeres (71,7%).

A. Menores	
Edad media	38 años
Mujeres	72%
Hombres	28%

Tabla 64. Edad y sexo en los pacientes con aftas menores.

No relataron **antecedentes familiares** 32 pacientes (62,8%), 19 si que los relataron (37,2%) y en 9 de ellos desconocían su existencia .

Cuando estudiamos si relataban el **estrés** como desencadenante de las lesiones vimos que 22 pacientes si que lo relataban (36,7%) y 38 no (63,3%). Al valorar los factores **irritativos** hallamos que 30 pacientes si que los relacionaban con la aparición e las aftas (50%) y otros 30 no (50%). El hábito de **fumar** fue hallado en 2 pacientes de este grupo (3,3%), no siendo por lo tanto fumadores los otros 58 pacientes (96,7%). De las mujeres que pertenecían a este grupo 14 relataban la **menstruación** como factor desencadenante de las aftas (23,3%), 27 no la relacionaban (14%), y 2 de ellas no la habían presentado aún.

A. menores	
Estrés	37%
Fac. irritativos	50%
Menstruación	23%

Tabla 65. Factores desencadenantes en las aftas menores.

Comprobando los **brotos** de lesiones 36 de ellos tenían una periodicidad de una vez al mes o menos (60%) y 24 presentaban las lesiones sin períodos de remisión (40%). El número

medio de **lesiones** fue de una a tres lesiones por brote en 43 pacientes con aftas menores (71,7%) y de más de tres lesiones en los otros 17 pacientes con aftas menores (28,3%). La **duración** de las lesiones fue de una media de siete días en 28 pacientes (46,7%) y de más de 7 días en 32 pacientes (53,3%).

La clasificación según la **recurrencias** en los pacientes con aftas menores fueron de 36 en el grupo 1, (60%) y de 24 en el grupo 2, (40%).

La **localización** de las aftas menores fue en mucosa de revestimiento en 44 pacientes (73,3%) y con participación de mucosa queratinizada en 16 (26,7%).

	A. Menores
B. Intermitentes	60%
< 3 les/brote	72%
> 7 días duración	53%
Muc. revestimiento	73%

Tabla 66. Características de las aftas menores.

Por último, fijándonos en la **evolución** de estos pacientes con aftas menores, hallamos que 3 evolucionaron hacia la curación (5%), manteniendo el patrón clínico hallamos a 34 (56,7%) y cambiando de patrón 23 (38,3%).

	A. Menores
Evol. curación	5%
Evol. sin cambio	57%
Evol. con cambio	38%

Tabla 67. Evolución de los pacientes con aftas menores.

Iniciaron sus lesiones cuando tenían menos de veinte años 36 pacientes (60%) y cuando tenían más de veinte años 24

pacientes (40%).

Ahora entramos ya a valorar los datos de **laboratorio** en este grupo de pacientes, hallando que la glucemia fue normal en 46 de ellos (79,3%) y estaba aumentada en 12 pacientes (20,7%). La urea, y la creatinina estaba normal en las 56 determinaciones (100%). El ácido úrico lo hallamos normal en 55 pacientes (98,2%) y disminuido en 1 (1,8%). El colesterol fue normal en 44 pacientes (77,2%), aumentado en 7 (12,3%) y disminuido en 6 (10,5%).

La bilirrubina directa, al igual que la bilirrubina total, estaba normal en 37 pacientes (97,4%) y aumentada en 1 (2,6%).

Para el hierro 33 valores normales (57,9%), 2 aumentados (3,5%) y 22 disminuidos (38,6%). En el estudio de la transferrina hallamos que 50 de estos pacientes con aftas menores la presentaron normal (90,9%), 1 aumentada (1,8%) y 4 disminuida (7,3%). Y en cuanto a su índice de saturación (IST) en 38 pacientes fue normal (70,4%), en 6 estaba aumentada (11,1%) y en 10 disminuida (18,5%). La ferritina se halló normal en 33 pacientes con aftas menores (71,7%) y disminuida en 13 pacientes (28,3%).

	A. menores
< Hierro	39%
> Transferrina	2%
< IST	18%
< Ferritina	28%

Tabla 68. Estudio del hierro en las aftas menores.

En el estudio de las proteínas totales hallamos que en 46 pacientes fueron normales (83,6%) y en 9 estaban aumentadas (16,4%). Por último al determinar el proteinograma obtuvimos que para la albúmina, 21 de los valores fueron normales (41,2%), 27 estaban aumentados (52,9%) y 3 disminuidos (5,9%). La alfa-1, la hallamos normal en 48 pacientes (94,1%), en 1 aumentada (2%) y en

2 disminuida (3,9%). La alfa-2, en 45 pacientes normal (88,2%), en 2 aumentada (3,9%) y en 4 disminuida (7,8%). La beta, fue normal en 39 pacientes (76,5%), estando en 11 aumentada (21,6%) y en 1 disminuida (2%). Y la gamma, normal en 33 pacientes (64,7%), en 1 aumentada (2%) y en 17 disminuida (33,3%).

La IgG la hallamos normal en las 56 determinaciones de este grupo de pacientes (100%). La IgA fue normal en 50 (89,3%), aumentada en 4 (7,1%) y disminuida en 2 (3,6%). Y la IgM normal en 55 (98,2%) y aumentada en 1 (1,8%). La beta-2 microglobulina estaba normal en 50 pacientes (96,2%) y aumentada en 2 pacientes (3,8%).

	A. menores
> IgG	0%
> IgA	7%
> IgM	2%
> β 2microglobulina	4%

Tabla 69. Estudio de las globulinas en las aftas menores.

En las fracciones del complemento obtuvimos para el C3, 55 valores normales (98,2%) y 1 aumentado (1,8%). Y para el C4, 52 valores normales (92,8%), 2 aumentados (3,6%) y 2 disminuidos (3,6%).

	A. menores
> C3	2%
> C4	4%

Tabla 70. Fracciones del complemento en las aftas menores.

En el estudio de los iones hallamos para el cinc 31 valores normales (88,6%) y 4 aumentados (11,4%). Para el cobre 26 valores normales (68,4%), 9 aumentados (23,7%) y 3 disminuidos

(7,9%).

A. menores	
< Cinc	0%
< Cobre	8%

Tabla 71. Iones en las aftas menores.

Pasamos a valorar las enzimas hepáticas, hallando 54 valores normales para la GOT (96,4%) y 2 aumentados (3,6%). En la GPT obtuvimos 53 valores normales (94,6%) y 3 aumentados (5,4%). Para la LDH hallamos 50 valores normales (91%) 2 aumentados (3,6%) y 3 disminuidos (5,4%). La GGT y las fosfatasas alcalinas las hallamos en las 55 determinaciones todas normales (100%).

Al determinar el hemograma en estos pacientes hallamos para los leucocitos 43 valores normales (76,8%), 2 aumentados (3,6%) y 11 disminuidos (19,6%). Los hematíes los hallamos en 40 pacientes normales (71,4%) y en 16 disminuidos (28,6%). La hemoglobina (Hb) estaba en 47 pacientes normal (83,9%) y en 9 disminuida (16,1%). El hematocrito lo hallamos en 46 pacientes normal (82,%) , y en 10 disminuido (17,9%).

A. Menores	
< Hematíes	29%
< Hb	16%
< Hematocrito	18%

Tabla 72. Hemograma en las aftas menores.

El volumen corpuscular medio (VCM) fue para 45 pacientes normal (80,4%), para 8 estaban aumentados (14,3%) y para 3 disminuido (5,4%). La hemoglobina corpuscular media (CHCM) se halló en 43 pacientes normal (76,8%), en 12 aumentada (21,4%) y en 1 disminuida (1,8%).

A. Menores	
< VCM	5%
> VCM	14%
< CHCM	2%
> CHCM	21%

Tabla 73. Índices eritrocitarios en las aftas menores.

Las plaquetas en 54 estaban dentro de los valores normales (96,4%), en 1 estaban aumentadas (1,8%), y en 1 disminuidas (1,8%).

El estudio de la fórmula leucocitaria nos reveló para los neutrófilos 48 valores normales (85,7%) y 8 disminuidos (14,3%). Los linfocitos los hallamos en 53 determinaciones normales (94,6%), en 1 aumentados (1,8%) y en 2 disminuidos (3,6%). Los monocitos los hallamos en 37 determinaciones normales (66,1%) y en 19 aumentados (33,9%). Los eosinófilos de estos pacientes los hallamos en 42 determinaciones normales (75%) y en 14 aumentados (25%). Y los basófilos en 55 determinaciones estaban normales (98,2%) y solamente en 1 paciente estaban aumentados (1,8%).

A. Menores	
< Neutrófilos	14%
> Monocitos	34%
> Eosinófilos	25%

Tabla 74. Fórmula leucocitaria en las aftas menores.

La velocidad de sedimentación globular estaba en 27 pacientes normal (50%), en 24 aumentada (44,4%), y en 3 disminuida (5,6%).

El estudio del ácido fólico del grupo con aftas menores fue normal en 46 pacientes (93,9%), y disminuido en 3 (6,1%). Y el estudio de la vitamina B12 fue normal en 45 pacientes (93,8%), estaba aumentada en 1 (2,1%) y disminuida en 2 (4,2%).

A. Menores	
< Ac. fólico	6%
< Vit. B12	4%

Tabla 75. Ac. fólico y vit. B12 en las aftas menores.

Al valorar la proteína C reactiva, en 8 pacientes dio positiva (14,5%) y en 47 negativa (85,5%). El factor reumatoide en 5 pacientes salió positivo (9,4%) y en 48 negativo (90,6%). Y la antiestreptolisina (ASLO) en 5 pacientes también la hallamos positiva (9,6%) y en 47 negativa (90,4%).

A. Menores	
+ Prot. C reactiva	14%
+ Fac. reumatoide	9%
+ ASLO	10%

Tabla 76. Pruebas reumáticas en las aftas menores.

En la determinación de los autoanticuerpos circulantes obtuvimos para los antinucleares que 11 pacientes eran positivos (21,6%) y 40 negativos (78,4%). Para los anti-DNA solo 1 paciente positivo (2,8%) y 35 negativos (97,2%). Y para los anti-músculo liso la mitad de las determinaciones, que fueron 19 eran positivos (50%) y los otros 19 negativos (50%).

	A. Menores
+ Ac antinucleares	22%
+ Ac antiDNA	3%
+ Ac antimúsculo liso	50%

Tabla 77. Autoanticuerpos en las aftas menores.

Al registrar si los pacientes presentaban **lesiones** el día de la extracción de sangre obtuvimos que 39 si las presentaron (65%) y 21 pacientes no (35%).

A.2- PACIENTES CON AFTAS MAYORES :

Dentro de este grupo incluimos a los 7 **pacientes** del total de los 71 de la muestra, presentando estos aftas de tipo mayor. La **edad** media de ellos fue de 33 años. Y la distribución por **sexo** fue de 5 varones (71,4%) y 2 mujeres (28,6%).

	A. Mayores
Edad media	33 años
Mujeres	29%
Hombres	71%

Tabla 78. Edad y sexo en los pacientes con aftas mayores.

En 3 de ellos sí que relataron la existencia de **antecedentes familiares** (42,9%) y los otros 4 no (57,1%). Al preguntarles por los factores desencadenantes de las lesiones, 3 de ellos (42,9%) si que relacionaban el **estrés** y los **factores irritativos** o traumáticos con la aparición de lesiones, y 4 no (57,1%). Solo 1 de ellos (14,3%) presentó el hábito de **fumar**, y 6 no (85,7%). Y las 2 mujeres de este grupo no relacionaban la **menstruación** con los brotes de aftas (100%).

A. Mayores	
Estrés	43%
Fac. irritativos	43%
Menstruación	0%

Tabla 79. Factores desencadenantes en las aftas mayores.

En cuanto a las características clínicas de las aftas, en 2 de ellos los **brotos** de lesiones se alternaban con periodos de remisión (28,6%) y 5 presentaban brotes de manera continua (71,4%). El número medio de **lesiones** por brotes fue de una media de tres lesiones por brote en 4 pacientes (57,1%) y más de 3 lesiones por brote en 3 pacientes (42,9%). La **duración** de las lesiones superó en los 7 pacientes la semana (100%).

Y la clasificación de las lesiones según las **recurrencias** fue de 2 pacientes pertenecían al grupo 1 (28,6%) y 5 al grupo 2 (71,4%). La **localización** de estas aftas mayores fue en 3 pacientes exclusivamente en mucosa de revestimiento (42,9%) y en 4 también existió una participación de la mucosa queratinizada (57,1%).

A. Mayores	
B. contínuos	71%
< 3 les/brote	57%
> 7 días duración	100%
Muc. queratinizada	57%

Tabla 80. Características de las aftas mayores.

Valorando la **evolución** de estos pacientes con aftas mayores, 4 mantuvieron el patrón (57,1%) y 3 lo cambiaron (42,9%).

	A. Mayores
Evol. curación	0%
Evol. sin cambio	57%
Evol. con cambio	43%

Tabla 81. Evolución de los pacientes con aftas mayores.

La **edad de inicio** fue menores de veinte años en 5 pacientes (71,4%) y mayores de veinte en 2 (28,6%).

Los datos de **laboratorio** revelaron que la glucemia de estos pacientes fue normal en 6 de ellos (85,7%) y estaba aumentada en el restante (14,3%). La urea, el ácido úrico, la creatinina, y el colesterol lo hallamos normal en los 7 pacientes (100%). La bilirrubina total fue normal en las 5 determinaciones (100%) y la bilirrubina directa en las 6 (100%).

En cuanto al hierro hallamos que 4 pacientes lo presentaban dentro de la normalidad (57,1%) y 3 lo tenían disminuido (42,9%). La transferrina la hallamos normal en los 7 pacientes (100%). Y su índice de saturación (IST) estaba normal en 5 (71,4%) y disminuido en 2 pacientes (28,6%). La ferritina la hallamos normal en 4 pacientes (66,7%) y disminuida en 2 (33,3%).

	A. Mayores
< Hierro	43%
> Transferrina	0%
< IST	29%
< Ferritina	33%

Tabla 82. Estudio del hierro en las aftas mayores.

Las proteínas totales las hallamos normales en 6 pacientes (85,7%) y aumentadas en 1 (14,3%). Al estudiar el proteinograma obtuvimos que la albúmina era normal en 3

pacientes (42,9%) y estaba aumentada en 4 (57,1%). La alfa-1 y la alfa-2 en 5 pacientes fue normal (71,4%) y en 2 estaba disminuida (28,6%). La beta fue hallada normal en las 7 determinaciones (100%). Y la gamma en 6 normales (85,7%) y en 1 disminuida (14,3%).

La IgG, la IgM, y las beta-2-microglobulina las hallamos en los 7 pacientes normales (100%). Para la IgA hallamos 5 valores normales (71,4%) y 2 aumentados (28,6%).

	A. Mayores
> IgG	0%
> IgA	27%
> IgM	0%
> β 2microglobulina	0%

Tabla 83. Globulinas en las aftas mayores.

Las fracciones del complemento C3 y C4 estaban en los 7 pacientes dentro de la normalidad (100%).

Al valorar los iones vimos que para el cinc 4 pacientes presentaban valores normales (66,7%) y 2 aumentados (33,3%). Para el cobre 2 pacientes tenían valores normales (40%), 2 aumentados (40%) y 1 disminuido (20%).

	A. Mayores
< Cinc	0%
< Cobre	20%

Tabla 84. Iones en las aftas mayores.

Al estudiar las enzimas hepáticas en estos pacientes hallamos que la GOT, la GGT, y las fosfatasa alcalinas, eran normales en los 7 pacientes de este grupo (100%). La GPT, y la LDH, fue normal en 6 pacientes (85,7%) y estaba aumentada en 1 (14,3%).

Cuando valoramos el hemograma en estos pacientes con aftas mayores hallamos que los leucocitos eran normales en 6 pacientes (85,7%) y estaban disminuidos en 1 (14,3%). Los hematíes, y el hematocrito fue normal para los 7 pacientes (100%). La hemoglobina (Hb) era normal en 6 pacientes (85,7%) y 1 la presentó disminuida (14,3%).

A. Mayores	
< Hematíes	0%
< Hb	14%
< Hematocrito	0%

Tabla 85. Hemograma en las aftas mayores.

El volumen corpuscular medio fue normal en 5 pacientes (71,4%), presentándolo 2 aumentado (28,6%). Y la hemoglobina corpuscular media la hallamos normal en los 7 pacientes (100%).

Por último las plaquetas también fueron normales en todos los pacientes (100%).

Al estudiar la fórmula leucocitaria hallamos para los neutrófilos 6 valores normales (85,7%) y 1 disminuido (14,3%). Los linfocitos los presentaban todos normales (100%). Los monocitos 3 pacientes los tenían normales (42,9%) y 4 aumentados (57,1%). Los eosinófilos 6 pacientes los tenían normales (85,7%) y 1 aumentados (14,3%). Por último los basófilos los presentaron todos normales (100%).

A. Mayores	
< Neutrófilos	14%
> Monocitos	57%
> Eosinófilos	14%

Tabla 86. Fórmula leucocitaria en las aftas mayores.

La velocidad de sedimentación fue normal en 5 pacientes

(71,4%) y aumentada en 2 (28,6%).

Para el ácido fólico y la vitamina B12 hallamos 5 determinaciones normales (83,3%), 1 paciente con ácido fólico disminuido (16,7%) y 1 paciente con al vitamina B12 aumentada (16,7%).

	A. Mayores
< Ac. fólico	17%
< Vit. B12	0%

Tabla 87. Acido fólico y vit. B12 en aftas mayores.

La serología reumática determinada por la proteína C reactiva, factor reumatoide, y antiestreptolisina fueron todas negativas en los 7 pacientes (100%).

El estudio de los autoanticuerpos circulantes lo hallamos para los anti-nucleares negativo en 1 paciente (20%) y positivo en 4 (80%). Los anti-DNA fueron negativos en las 4 determinaciones que se realizaron (100%). Y los anti-músculo liso solo se determinó en 1 paciente siendo positivo (100%).

	A. Mayores
+ Ac antinucleares	80%
+ Ac antiDNA	0%
+ Ac antimúsculo liso	100%

Tabla 88. Autoanticuerpos en las aftas mayores.

Al registrar si el paciente tenía lesiones el día que se realizó la analítica obtuvimos que los 7 que pertenecían a este grupo si que presentaron lesiones (100%).

A.3- PACIENTES CON AFTAS HERPETIFORMES :

Con este tipo de aftas solo tuvimos 4 **pacientes** cuya **edad** media fue de 28 años, siendo todas **mujeres** (100%).

A. Herpetiformes	
Edad media	28 años
Mujeres	100%

Tabla 89. Edad y sexo en las aftas herpetiformes.

No relataron la existencia de **antecedentes familiares** 3 de ellas (100%) y una lo desconocía. Las 4 pacientes negaron que el **estrés** les desencadenaran brotes de aftas (100%). Y 2 de ellas tampoco lo relacionaron con factores irritativos o **traumáticos** (50%), relacionando las lesiones con estos factores las otras 2 (50%). Ninguna presentó el hábito de **fumar** (100%). Una paciente relacionó las aftas con el **ciclo menstrual** (25%), mientras que las otras 3 no lo relacionaron (75%).

A. Herpetiformes	
Estrés	0%
Fac. irritativos	50%
Menstruación	25%

Tabla 90. Factores desencadenantes en las aftas herpetiformes.

Al determinar las características clínicas de estos pacientes comprobamos que el **número de brotes**, en la mitad de ellas, se presentaba con una periodicidad de una vez al mes o menos (50%) y en la otra mitad de manera continua (50%). El número medio de **lesiones** por brote fue en todas ellas de más de tres lesiones (100%). Y la **duración**, 2 pacientes referían menos de siete días (50%) y las otras 2 más de siete (50%). En la clasificación clínica según la frecuencia de las **recurrencias** 2 pertenecían al grupo 1 (50%) y las otras 2 al grupo 2 (50%). La **localización** solamente 1

paciente la refirió exclusivamente en la mucosa no queratinizada (25%), sin embargo los otros 3 relataron la participación de ambas mucosas, la queratinizada y la no queratinizada (75%).

	A. Herpetiformes
B. intermitentes	50%
> 3 les/brote	100%
> 7 días duración	50%
Muc. queratinizada	75%

Tabla 91. Características de las aftas herpetiformes.

De estos 4 pacientes con aftas herpetiformes, 1 **evolucio**ó hacia la curación (25%) y los otros 3 mantuvieron el mismo patrón (75%), no cambiando ninguno de patrón clínico.

	A. Herpetiformes
Evol. curación	25%
Evol. sin cambio	75%
Evol. con cambio	0%

Tabla 92. Evolución de los pacientes con aftas herpetiformes.

De todas ellas 2 tenían menos de 20 años cuando **iniciaron sus lesiones** (50%), mientras que las otras 2 más de veinte años (50%).

Al valorar los datos de **laboratorio** en estos 4 pacientes obtuvimos que para la glucosa, la urea, la creatinina, el ácido úrico, y el colesterol, las 4 presentaban valores normales (100%).

La bilirrubina total se determinó en 3 pacientes siendo normal (100%) y la bilirrubina directa 2 pacientes la presentaron normal (50%), 1 aumentada (25%) y 1 disminuida (25%).

Al valorar el hierro hallamos que 2 pacientes lo presentaban normal (50%) y los otros 2 disminuido (50%). La transferrina la hallamos normal en las 4 pacientes (100%). Y su índice de saturación (IST) en 1 lo hallamos disminuido (25%) siendo en las otras 3 normal (75%). La ferritina estaba disminuida en las 4 pacientes (100%).

A. Herpetiformes	
< Hierro	50%
> Transferrina	0%
< IST	25%
< Ferritina	100%

Tabla 93. Estudio del hierro en las aftas herpetiformes.

Las proteína totales fueron normales en 3 pacientes (75%) y en 1 estaban aumentadas (25%). En el estudio del proteinograma hallamos para la albúmina 1 valor normal (25%) y 3 aumentados (75%). Para la alfa-1, 3 valores normales (75%) y 1 disminuido (25%). Para la alfa-2, hallamos normales 2 valores (50%) y disminuidos otros 2 (50%). Y para la Gamma, normal en un paciente (25%) y disminuida en 3 (75%).

Las IgG, IgA, IgM las hallamos normales en las 4 pacientes (100%). Y las beta-2-microglobulina estaba normal en las 3 determinaciones que se realizaron (100%).

Las 4 pacientes presentaron la fracción C3 del complemento normal (100%), mientras que la C4, en 1 paciente se halló disminuida (25%) y en el resto normal (75%).

Al valorar los iones, para el cinc hallamos 2 pacientes dentro de la normalidad (66,7%) y 1 disminuido (33,3%). El cobre lo hallamos en 1 paciente normal (33,3%) y en 2 aumentado (66,7%).

A. Herpetiformes	
< Cinc	33%
< Cobre	0%

Tabla 94. Iones en las aftas herpetiformes.

Las determinaciones de la GOT, GPT, GGT, y fosfatasas alcalinas las hallamos normales en las 4 pacientes (100%). Y la LDH solo se determinó en 3 pacientes siendo también normales (100%).

Al estudiar el hemograma, valoramos los leucocitos hallándolos en 3 pacientes normales (75%) y en 1 disminuidos (25%). Los hematíes, y la hemoglobina (Hb) las hallamos en todas las pacientes normales (100%). El hematocrito 3 pacientes lo presentaron normal (75%) y 1 disminuida (25%).

A. Herpetiformes	
< Hematíes	0%
< Hb	0%
< Hematocrito	25%

Tabla 95. Hemograma en las aftas herpetiformes.

El volumen corpuscular medio fue hallado normal en todas las pacientes (100%), mientras que la hemoglobina corpuscular media 1 paciente la presentó aumentada (25%) y las otras 3 normales (75%). Las plaquetas fueron normales en todas ellas (100%).

En la fórmula leucocitaria, los neutrófilos, y los linfocitos los hallamos normales en todas ellas (100%). En los monocitos 1 paciente los presentó normales (25%), estando en las otras 3 aumentados (75%). Los eosinófilos y los basófilos en 3 pacientes fueron normales (75%), estando en 1 aumentados (25%).

A. Herpetiformes	
< Neutrófilos	0%
> Monocitos	75%
> Eosinófilos	25%

Tabla 96. Fórmula leucocitaria en las aftas herpetiformes.

La velocidad de sedimentación globular la hallamos normal en las 3 determinaciones que se realizaron (100%).

Al valorar el ácido fólico lo obtuvimos en 3 muestras normal (75%) y en 1 disminuido (25%). Mientras que para la vitamina B12 en 2 pacientes estaba normal (50%) y en las otras 2 disminuida (50%).

A. Herpetiformes	
< Ac. fólico	25%
< Vit. B12	50%

Tabla 97. Acido fólico y vit. B12 en las aftas herpetiformes.

La serología reumática solo se pudo valorar en 3 pacientes, siendo para ellas la proteína C reactiva, el factor reumatoide, Y la antiestreptolisina negativas (100%).

En los autoanticuerpos circulantes hallamos para los anti-nucleares las 4 determinaciones negativas (100%). El anti-DNA solo se determinó en 1 paciente hallándolo negativo (100%). El anti-músculo liso 2 pacientes los presentaron positivo (66,7%), y un paciente negativo (33,3%).

	A. Herpetiformes
+ Ac antinucleares	0%
+ Ac antiDNA	0%
+ Ac antimúsculoliso	67%

Tabla 98. Autoanticuerpos en aftas herpetiformes.

De estos pacientes 2 si que presentaron **lesiones** el día de la analítica (50%), mientras que los otros 2 no (50%).

B- RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN LOS DISTINTOS PATRONES CLINICOS SEGUN LAS RECURRENCIAS

El grupo de pacientes con aftas, como hemos visto anteriormente, los dividimos atendiendo a las recurrencias en dos grupos;

- Grupo 1, aquellos que presentaban brotes una vez al mes o con menor frecuencia, es decir, estos presentaban intermitentemente brotes y períodos de remisión.

- Grupo 2 presentan brotes de manera continua, es decir, prácticamente estaban sin períodos libres de lesiones.

En estos dos grupos de pacientes les realizamos un estudio descriptivo de sus datos de laboratorio y clínicos.

B.1- PACIENTES DEL GRUPO 1

Aquí incluimos a 40 **pacientes** del total de la muestra.

La **edad** media de estos fue de 40 años, con una desviación estándar de 19,256. El valor mínimo fue de 9 y el máximo de 71, por lo que tuvimos un rango de 62. En la distribución por **sexo** 10 de estos pacientes eran varones (25%) y 30 mujeres (75%).

Grupo 1	
Edad media	40 años
Mujeres	75%
Hombres	25%

Tabla 99. edad y sexo en grupo 1.

Al preguntarles por los **antecedentes familiares** 17 afirmaban tener familiares con aftas (51,5%), 16 lo negaron (48,5%) y 7 lo desconocían. Y valorando los factores desencadenantes vimos que el **estrés** producía aftas en 13 pacientes (32,5%), no relacionándolo los 27 restantes (67,5%). Los factores irritativos o **traumáticos** desencadenaban brotes en la mitad de los pacientes 20 (50%), en los otros 20 no (50%). El hábito de **fumar** solo lo presentaron 2 pacientes (5%), no presentándolo los 38 restantes (95%). Entre las mujeres de este grupo 9 relacionaban el **ciclo menstrual** con las aftas (22,5%), 20 no lo relacionaban (50%), y 1 no presentaba aún la menstruación.

Grupo 1	
Estrés	32%
Fac. irritativos	50%
Menstruación	22%

Tabla 100. Factores desencadenantes en el grupo 1.

Al estudiar las características clínicas de las lesiones en este grupo de pacientes empezamos por el número medio de **lesiones** por brote fue de una media de tres lesiones por brote en 27 pacientes (67,5%) y de más de tres lesiones en 13 (32,5%). La **duración** de las lesiones fue en 17 pacientes menor a siete días (42,5%) y en los 23 restantes sus lesiones duraron más de siete días (57,5%). Al clasificar a estos pacientes según el **tamaño** de sus lesiones 36 presentaban aftas de tipo menor (90%), 2 aftas mayores (5%) y los otros 2 aftas herpetiformes (5%). La **localización** en este grupo de pacientes fue en las mucosas de revestimiento en la

mayoría de ellos, 33 pacientes (82,5%) y solamente 7 presentaron también participación de mucosa masticatoria (17,5%).

	Grupo 1
< 3 les/ brote	68%
> 7 días duración	58%
A. menores	90%
A. mayores	5%
A. herpetiformes	5%
Muc.revestimiento	82%

Tabla 101. Características del grupo 1.

Dentro de este grupo la **evolución** fue hacia la curación en 4 de ellos (10%), evolucionaron sin cambiar el patrón clínico 25 de ellos (62,5%), mientras que 11 pacientes cambiaron de patrón (27,5%).

	Grupo 1
Evol. curación	10%
Evol. sin cambios	62%
Evol. con cambio.	28%

Tabla 102. Evolución del grupo 1.

En 22 pacientes se **iniciaron** las lesiones cuando tenían menos de veinte años (55%) y en los otros 18 cuando tenían más de veinte años (45%).

Valorando los datos de **laboratorio** hallamos que la glucemia estaba aumentada en 8 pacientes (20,5%) y normal en 31 (79,5%). La urea la hallamos normal en las 39 determinaciones (100%) y la creatinina y el ácido úrico en las 38 (100%). El colesterol de 31 pacientes fue normal (79,5%), en 5 estaba aumentado (12,8%) y en 3 disminuido (7,7%).

La bilirrubina total la hallamos en 29 pacientes normal

(96,7%), presentándola 1 aumentada (3,3%). Y la bilirrubina directa fue normal en 28 pacientes (96,6%) y 1 la presentó disminuida (3,4%).

El hierro iónico estaba normal en 22 pacientes (55%), aumentado en 2 (5%) y disminuido en 16 (40%). La transferrina hallamos 34 pacientes la presentaban normal (89,5%) y 4 disminuida (10,5%). Su índice de saturación (IST) fue normal en 26 pacientes (68,4%), en 5 aumentado (13,2%) y en 7 disminuido (18,4%). La ferritina normal en 22 pacientes (73,3%) y en 8 disminuida (26,7%).

Grupo 1	
< Hierro	40%
> Transferrina	0%
< IST	18%
< Ferritina	27%

Tabla 103. Estudio del hierro en al grupo 1.

La valoración de las proteína totales nos reveló 32 valores normales (86,5%) y 5 aumentados (13,5%). Al determinar el proteinograma obtuvimos que para la albúmina 14 pacientes eran normales (42,4%), en 17 estaba aumentada (51,5%) y en 2 disminuida (6,1%). La alfa-1, fue normal en 30 pacientes (90,9%), en 1 aumentada (3%) y en 2 disminuida (6,1%). La alfa-2, en 29 pacientes normal (87,9%), en 1 aumentada (3%) y en 3 disminuida (9,1%). La beta, en 26 pacientes normal (78,8%), en 6 aumentada (18,2%) y en 1 disminuida (3,5%). Y la gamma, normal en 23 (69,7%) y disminuida en 10 pacientes (30,3%).

Para la IgG y la IgM obtuvimos las 37 determinaciones normales (100%). Para la IgA 32 normales (86,5%), 4 aumentadas (10,8%) y 1 disminuida (2,7%). La beta 2 microglobulina la hallamos en 32 pacientes normal (97%) y en 1 aumentada (3%).

Grupo 1	
> IgG	0%
> IgM	0%
> IgA	11%
> β 2 microglobulina	3%

Tabla 104. Globulinas en el grupo 1.

Al valorar las fracciones del complemento mediante la determinación del C3 obtuvimos 36 valores normales (97,3%) y 1 aumentado (2,7%). Para el C4 hallamos 35 valores normales (94,6%), 1 aumentado (2,7%), y 1 disminuido (2,7%).

Grupo 1	
> C3	3%
> C4	3%

Tabla 105. Fracciones del complemento en grupo 1.

Determinamos posteriormente los iones en este grupo de pacientes hallando el cinc en 20 pacientes normal (83,3%), en 3 aumentado (12,5%) y en 1 disminuido (4,2%). El cobre estaba normal en 19 pacientes (67,9%), aumentado en 6 (21,4%) y disminuido en 3 (10,7%).

Grupo 1	
< Cinc	4%
< Cobre	11%

Tabla 106. Iones en el grupo 1.

Al valorar los enzimas hepáticos obtuvimos que la GOT estaba normal en 38 pacientes (97,4%) y aumentada en 1 (2,6%). La GPT normal en 36 (92,3%) y aumentada en 3 (7,7%). La LDH normal en 35 (89,7%), aumentada en 2 (5,1%) y disminuida en otros 2 (5,1%). La GGT normal en las 39 determinaciones (100%) y las

fosfatasas alcalinas en las 37 (100%).

En el estudio del hemograma de este grupo de pacientes hallamos unos leucocitos en 29 pacientes normales (78,4%), en 2 aumentados (5,4%) y en 6 disminuidos (16,2%). Los hematíes fueron normales en 28 pacientes (75,7%) y disminuidos en 9 (24,3%). La hemoglobina (Hb) fue normal en 30 pacientes (81,1%), estando en 7 disminuida (18,9%). El hematocrito estaba normal en 32 pacientes (86,5%) y disminuido en 5 (13,5%).

Grupo 1	
< Hematíes	24%
< Hb	19%
< Hematocrito	14%

Tabla 107. Hemograma en el grupo 1.

El volumen corpuscular medio (VCM) lo hallamos normal en 30 pacientes (81,1%), mientras en 5 estaba aumentado (13,5%) y en 2 disminuido (5,4%). La hemoglobina corpuscular media (CHCM) estaba normal en 28 pacientes (75,7%) y en 9 estaba aumentada (24,3%).

Grupo 1	
> VCM	14%
< VCM	5%
> CHCM	24%
< CHCM	0%

Tabla 108. Indices eritrocitarios en el grupo 1.

Y las plaquetas normales en 36 pacientes (97,3%) y en 1 disminuidas (2,7%).

En el estudio de la fórmula leucocitaria hallamos que los

neutrófilos estaban en 32 pacientes normales (86,5%) y en 5 disminuidos (13,5%). Los linfocitos normales es 35 pacientes (94,6%) y en 2 disminuidos (5,4%). Los monocitos normales en 25 pacientes (67,6%), presentándolos 12 pacientes aumentados (32,4%). Los eosinófilos en 27 pacientes estaban normales (73%) y en 10 aumentados (27%). Y los basófilos en 36 pacientes estaban normales (97,3%) y 1 paciente aumentados (2,7%).

Grupo 1	
< Neutrófilos	14%
> Monocitos	32%
> eosinófilos	27%

Tabla 109. Fórmula leucocitaria en el grupo I.

La velocidad de sedimentación globular la hallamos en 18 pacientes normal (50%), mientras que en otros 18 estaba aumentada (50%).

En el estudio del ácido fólico 32 valores normales (97%) y 1 disminuido (3%). La vitamina B12 30 valores normales (93,8%) y 2 disminuidos (6,2%).

Grupo 1	
< Ac. fólico	3%
< Vit. B12	6%

Tabla 110. Acido fólico y vit. B12 en grupo I.

La serología reumática, la valoración de la proteína C reactiva se positivizó en 7 pacientes (18,4%), siendo negativa en 31 (81,6%). El factor reumatoide, y la antiestreptolisina (ASLO) fueron positivos en 1 paciente (2,7%) y negativo en 36 (97,3%).

Grupo 1	
+ Prot. C reactiva	18%
+ Fac. reumatoide	3%
+ ASLO	3%

Tabla 111. Pruebas reumáticas en el grupo 1.

Los autoanticuerpos, para los anti-nucleares salieron positivos 9 pacientes (25,7%) y 26 negativos (74,3%). Los anti-DNA salieron en las 22 determinaciones negativos (100%). Y los anti-músculo liso positivos en 15 pacientes (60%) y negativos en 10 (40%).

Grupo 1	
+ Ac antinucleares	26%
+ Ac antiDNA	0%
+ Ac antimúsculoliso	60%

Tabla 112. Autoanticuerpos en el grupo 1.

De este grupo de pacientes 21 presentaron **lesiones** el día que se realizaron la analítica (52,5%) y los 19 restantes no (47,5%).

B.2 - PACIENTES GRUPO 2 :

En este grupo de **pacientes** que presentaban lesiones de manera continua entraron 31 del total de la muestra. Presentaron una media de **edad** de 28,5 años. La distribución por **sexos** fue de 12 varones (38,7%) y 19 mujeres (61,3%).

	Grupo 2
Edad media	28 años
Mujeres	61%
Hombres	39%

Tabla 113. Edad y sexo en el grupo 2.

La existencia de **antecedentes familiares** la relataron 5 de ellos (17,9%), 23 referían no tener dichos antecedentes (82,1%) y 3 desconocían su existencia.

Con respecto a los factores desencadenantes, el **estrés** lo relacionaron 12 pacientes (38,7%), mientras que 19 no (61,3%). Los factores **irritativos** o traumáticos los relataron 15 pacientes (48,4%), frente a 16 que no los relataron (51,6%). El hábito de **fumar** solo lo presentó 1 paciente (3,2%) no siendo fumadores los 30 restantes (96,8%). Y el **ciclo menstrual** lo relacionaron con la aparición de lesiones 6 mujeres (19,4%), 12 no lo relacionaron (38,7%), 1 no presentaba la menstruación.

	Grupo 2
Estrés	39%
Fac. irritativos	48%
Menstruación	19%

Tabla 114. Desencadenantes en el grupo 2.

En el estudio clínico de las lesiones hallamos que 20 pacientes presentaron una media de tres lesiones por brote (64,5%) y en 11 la media fue superior a tres lesiones (35,5%). Las lesiones **duraron** menos de siete días en 13 pacientes (41,9%) y más de siete días en 18 (58,1%). La clasificación según el **tamaño** fue de aftas de tipo menor en 24 pacientes (77,4%), 5 presentaron aftas mayores (16,1%) y 2 aftas herpetiformes (6,4%). La **localización** de las lesiones fue únicamente en mucosa de revestimiento en 15 pacientes (48,4%) y en ambos tipos de mucosa,

revestimiento y masticatoria en 16 (51,6%).

	Grupo 2
< 3 les/brote	64%
> 7 días duración	58%
Muc. queratinizada	52%
A. menores	78%
A. mayores	16%
A. herpetiformes	6%

Tabla 115. Características de las lesiones en el grupo 2.

Al valorar el protocolo **evolutivo** de este grupo de pacientes tuvimos que 16 mantuvieron el patrón (51,6%), y 15 cambiaron de patrón clínico (48,4%). Ninguno evolucionó hacia la curación.

	Grupo 2
Evol. curación	0%
Evol. sin cambio	52%
Evol. con cambio	48%

Tabla 116. Evolución del grupo 2.

La **edad de inicio** fue menor de veinte años en 21 pacientes (67,7%) y mayor en 10 (32,3%).

En el estudio de **laboratorio** de este grupo de pacientes hallamos que para la glucemia 5 pacientes tenían valores aumentados (16,7%) y 25 normales (83,3%). Las 28 determinaciones de urea fueron normales (100%), al igual que las 29 de creatinina (100%). El ácido úrico lo hallamos normal en 28 pacientes (96,6%) estando en 1 disminuido (3,4%). El colesterol en 24 pacientes estaba normal (82,8%), en 2 aumentado (6,8%) y en 3 disminuido (10,4%).

La bilirrubina total estaba normal en las 16 determinaciones realizadas (100%). Mientras que la bilirrubina

directa en 17 estaba normal (89,5%) y en 2 aumentada (10,5%).

Para el hierro 17 pacientes estaban normales (63%) y 11 lo presentaron disminuido (37%). La transferrina la hallamos en 27 pacientes normal (96,4%) y en 1 aumentada (3,6%). Su índice de saturación (IST) en 20 pacientes estaba normal (74,1%), en 1 aumentado (3,7%) y en 6 disminuido (22,2%). La ferritina la hallamos en 15 pacientes normal (57,7%) y disminuida en 11 (42,3%).

Grupo 2	
< Hierro	37%
> transferrina	4%
< IST	22%
< Ferritina	42%

Tabla 117. Estudio del hierro en el grupo 2.

Al estudiar las proteína totales obtuvimos 23 valores normales (79,3%) y 6 aumentados (20,7%). En el proteinograma determinamos para la albúmina que 11 pacientes la presentaron normal (37,9%), 17 aumentada (58,6%) y 1 disminuida (3,4%). La alfa-1, en 26 pacientes la hallamos normal (89,7%) y en 3 disminuida (10,3%). La alfa-2, en 23 pacientes normales (79,3%), en 1 aumentada (3,4%) y en 5 disminuida (17,2%). La beta en 24 pacientes normal (82,8%) y en 5 aumentada (17,2%). La gamma en 17 pacientes normal (58,6%), en 1 aumentada (3,4%) y en 11 disminuida (38%).

Para la IgG obtuvimos las 30 determinaciones normales (100%), igual que para las 29 determinaciones de la IgM (100%). La IgA la hallamos en 27 pacientes normal (90%), en 2 aumentada (6,7%) y en 1 disminuida (3,3%). La beta 2 microglobulina estaba normal en 28 pacientes (96,6%) y en 1 aumentada (3,4%).

	Grupo 2
> IgG	0%
> IgM	0%
> IgA	7%
> β 2 microglobulina	3%

Tabla 118. Globulinas en el grupo 2.

Los valores del complemento, valorados por la determinación del C3 los hallamos normales en 30 pacientes (100%).

Mientras que el C4 estaba normal en 27 pacientes (90%), en 1 aumentado (3,3%) y en 2 disminuido (6,7%).

	Grupo 2
> C3	0%
> C4	3%

Tabla 119. Fracciones del complemento en el grupo 2.

Al estudiar los iones, valoramos el cinc hallándolo normal en 17 pacientes (85%) y en 3 aumentado (15%). Los valores del cobre 10 pacientes nos los dieron normales (55,5%), 7 aumentados (38,9%) y 1 disminuidos (5,6%).

	Gupo 2
< Cinc	0%
< Cobre	6%

Tabla 120. Iones en el grupo 2.

Posteriormente determinamos las enzimas hepáticas, viendo que la GOT y la GPT se hallaban normales en 27 pacientes (96,4%), presentándolas 1 aumentadas (3,6%). Para la LDH obtuvimos 24 valores normales (92,3%), 1 aumentado (3,8%) y 1 disminuido (3,8%). La GGT fue normal en las 27 determinaciones (100%), al igual que las fosfatasas alcalinas en las 26

determinaciones que se realizaron (100%).

Al valorar el hemograma hallamos que los leucocitos 23 pacientes tenían cifras normales (76,7%) y 7 disminuidas (23,3%). Los hematíes y la hemoglobina (Hb) también en 23 pacientes fueron normales (76,7%), mientras que en 7 estaban disminuidos (23,3%). El hematocrito lo hallamos normal en 24 pacientes (80%) y en 6 disminuido (20%).

Grupo 2	
< Hematíes	23%
< Hb	23%
< Hematocrito	20%

Tabla 121. Hemograma en el grupo 2.

Al valorar el volumen corpuscular medio (VCM) 24 pacientes lo presentaron normal (80%), 5 aumentado (16,7%) y 1 disminuido (3,3%). En la hemoglobina corpuscular media (CHCM) 25 valores fueron normales (83,3%), 4 aumentados (13,3%) y 1 disminuido (3,3%).

Grupo 2	
< VCM	3%
> VCM	17%
< CHCM	3%
> CHCM	13%

Tabla 122. Indices eritrocitarios en el grupo 2.

Y las plaquetas las hallamos en 29 pacientes normales (96,7%) y en 1 aumentadas (3,3%).

En el estudio de la fórmula leucocitaria obtuvimos para los neutrófilos 26 valores normales (86,7%) y 4 disminuidos (13,3%). Para los linfocitos, en 29 pacientes estaban normales (96,7%) y en 1

aumentados (3,3%). En los monocitos hallamos 16 valores normales (53,3%) y 14 aumentados (46,7%). Los eosinófilos, 24 valores normales (80%) y 6 aumentados (20%). Y los basófilos 29 normales (96,7%) y 1 aumentados (3,3%).

Grupo 2	
< Neutrófilos	13%
> Monocitos	47%
> Eosinófilos	20%

Tabla 123. Fórmula leucocitaria en grupo 2.

En la velocidad de sedimentación globular 17 valores normales (60,7%), 8 aumentados (28,6%) y 3 disminuidos (10,7%).

El ácido fólico fue en 22 pacientes normal (84,6%) y en 4 aumentado (15,4%). Y la vitamina B12 en 22 normal (84,6%), en 2 aumentada (7,7%) y en 2 disminuida (7,7%).

Grupo 2	
< Ac. fólico	0%
< Vit. B12	8%

Tabla 124. Acido fólico y vit. B12 en el grupo 2.

La proteína C reactiva en 26 pacientes negativa (96,3%), siendo positiva en 1 (3,7%). El factor reumatoide en 4 pacientes positivo (15,4%) y 22 negativo (84,6%). Y la antiestreptolisina (ASLO) 4 positivos (16%) y 21 negativos (84%).

Grupo 2	
+ Prot. C reactiva	4%
+ Fac. reumatoide	15%
+ ASLO	16%

Tabla 125. Estudio reumatoide en el grupo 2.

Los anticuerpos anti-nucleares en 22 pacientes salieron negativos (88%) y en 3 positivos (12%). El anti-DNA 18 negativos (94,7%) y 1 positivo (5,3%). Y el anti-músculo liso 7 positivos (41,2%) y 10 negativos (58,8%).

	Grupo 2
+ Ac antinucleares	12%
+ Ac antiDNA	5%
+ Ac antimúsculo liso	41%

Tabla 126. Autoanticuerpos en el grupo 2.

De estos pacientes 27 si que presentaron **lesiones** el día que se realizaron los análisis (87,1%) y los 4 restantes no (12,9%).

C-ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS VALORES MAS SIGNIFICATIVOS

Dividimos a los pacientes con EAR según la presencia o ausencia de los valores más significativos y el ellos estudiamos los distintos tipos clínicos y evolutivos, para determinar si existía algún patrón característico.

1- Según la EVOLUCION.

En todos los pacientes estudiados con EAR, los revisamos durante un periodo de 5 años, constatando la evolución de sus lesiones y observamos tres grupos:

- los que evolucionaron hacia la curación completa de sus lesiones
- los que mantenían su patrón clínico
- los que cambiaron dicho patrón.

Las variables que según el estudio descriptivo consideramos más significativas las contrastamos con los grupos de evolución y obtuvimos:

Al valorar el **sexo** de los pacientes vimos que ninguno de los que curaron eran varones (0%), los que mantuvieron el patrón un 40,9% y 59,1% de los que cambiaron el patrón. Las mujeres un 8,2% pertenecían a las que evolucionaron hacia la curación, 65,3% cambiaron de patrón y 26,5% mantuvieron el mismo. Por lo tanto vemos, que la mayoría de los varones evolucionaron hacia un cambio de patrón clínico de sus lesiones y las mujeres la mayoría están incluidas en las que evolucionaron manteniendo su patrón. $X^2= 7,757$ $p=0,0207$. Tabla 127 figura 1.

Al estudiar el **estrés** como desencadenante de los brotes de aftas, hallamos que lo relataron el 52% de los que mantuvieron su patrón clínico y el 48% de los que cambiaron de patrón. Ninguno de los que curaron de su enfermedad. Dentro de los pacientes que no relataban el estrés como desencadenante de sus lesiones un 8,7% curaron, 60,9% mantuvieron su patrón y 30,4% lo cambiaron. Obtuvimos una $X^2=33,759$ y $p=0,1526$. Tabla 128, figura 2.

Los **factores irritativos** o traumáticos existieron como desencadenante de los brotes de aftas en 2,9% de los que curaron, en un 60% de los que mantuvieron el patrón y en 37,1% de los que lo cambiaron. Dentro de los que no lo relacionaron como precipitante de las lesiones un 8,3% evolucionó hacia la curación, un 55,6% hacia el cambio y un 36,1% hacia el mantenimiento clínico. Vemos que tanto los que referían traumatismos como precipitante de sus lesiones, como los que no referían dicho desencadenante, la mayoría evolucionó manteniendo sus lesiones. Obtuvimos una $X^2=1,011$ y $p=0,6034$. Tabla 129 figura 3.

Cuando constatamos la **localización** de las lesiones, los que afectaron a mucosa de revestimiento exclusivamente evolucionaron en un 6,2% hacia la curación, 58,3% mantuvieron el

patrón y 35,4% lo cambiaron. Los que presentaron sus lesiones en ambos tipos de mucosas, tanto las de revestimiento, como la masticatoria, un 4,4% curaron, 56,5% mantuvieron el patrón y un 39,1% variaron el mismo. Lo mismo que en los apartados anteriores, la presentación de lesiones en mucosa de revestimiento evolucionó preferentemente manteniendo el patrón clínico, al igual que la presentación de lesiones en ambas mucosas. Obtuvimos una $X^2=0,167$ $p=0,9198$. Tabla 130, figura 4.

Dentro de las determinaciones de laboratorio, las variaciones más significativas de nuestros pacientes la obtuvimos con el **hierro**, observando que los que lo presentaron dentro de unos límites normales la mayoría de ellos evolucionaron manteniendo el patrón clínico (56,4%), un 35,9% cambiaron de patrón y un 7,7% evolucionó curando sus lesiones. Los pacientes que presentaron elevaciones de la sideremia, evolucionaron al igual manteniendo el patrón y hacia el cambio del mismo (50% y 50%). Y los que presentaron una cifras bajas de sideremia, la mayoría también pertenecía a los que mantuvieron su patrón (63%), un 33,3% cambiaron el mismo y en un 3,7% curaron sus lesiones. Obtuvimos una $X^2= 0,852$ $p=0,9313$. Tabla 131, figura 5.

Otra de las determinaciones de laboratorio significativa en los pacientes con EAR fue la **ferritina** hallando que los que la presentaron normal un 2,7% evolucionó hacia la curación, un 48,6% mantuvo su patrón clínico y otro 48,6% lo varió. Ningún paciente con aftas presentó aumento de la ferritina. Y dentro de los que presentaron cifras bajas de ferritina tenemos que la mayoría mantuvieron su patrón clínico siendo estos un 79%, un 15,8% cambiaron de patrón y un 5,3% evolucionó hacia la curación.. Tabla 132, figura 6.

Otra de las variantes más significativas en los pacientes con EAR fueron los **Ac-anti-músculo liso**. Para los que se positivizaron, la mayoría evolucionó hacia el manteniendo el patrón clínico (54,6%), 31,8% de los pacientes positivos cambiaron de

patrón y 13,6% curaron completamente. De los pacientes con Ac-anti-músculo liso negativos la mayoría también evolucionó hacia manteniendo sus características clínicas (60%) y el resto cambió de patrón (40%), no existiendo ninguno que evolucionara hacia la curación. Obtuvimos una $X^2=2,978$ $p=0,2256$. Tabla 133, figura 7.

2- Según la clasificación clínica por el TAMAÑO.

Valoramos, dentro de las distintas variables más significativas, que patrón clínico según el tamaño (aftas menores, mayores y herpetiformes) presentaban estos pacientes.

La primera variable que estudiamos fue el **estrés** como factor desencadenante de las aftas. Dividimos a los pacientes en los que relataban su presencia y los que no relacionaban dicho factor con la aparición de sus lesiones, valorando que porcentaje existía en cada grupo según el tipo clínico. Hallamos que los que relataron este desencadenante la mayoría el 88% presentaban aftas menores y el 12% aftas mayores. Ninguno presentó aftas herpetiformes. Los pacientes que no relataban dicho desencadenante el 82,6% también presentaron aftas menores, el 8,7% presentaban mayores, así como otro 8,7% aftas herpetiformes. Obtuvimos una $X^2=2,409$ y $p=0,2998$. Tabla 134, figura 8.

Al estudiar la presencia de **traumatismos** o factores irritativos como desencadenante de las aftas observamos que entre los que si que lo relataban el 85,7% presentaban aftas menores, el 8,6% aftas mayores, y el 5,7% aftas herpetiformes. Entre los que no relataban dicho factor observamos igualmente que la mayoría de ellos presentaban como en el grupo anterior aftas menores (83,3%), el 11,1% aftas mayores y el 5,6% aftas herpetiformes. Obtuvimos una $X^2=0,129$ y $p=0,9376$. Tabla 135, figura 9.

Al valorar la **localización** de las lesiones en nuestros pacientes, los dividimos primero en los que presentaban afectación de mucosas de revestimiento únicamente, observando que la

mayoría de ellos presentaban aftas menores (91,7%), un 6,2% aftas mayores y solo un paciente (2,1%) aftas herpetiformes. Cuando la afectación era de ambas mucosas, un 69,6% tenían aftas menores, un 17,4% aftas mayores, y un 13% aftas herpetiformes. Obtuvimos una $X^2=6,172$ y $p=0,0457$. Tabla 136, figura 10.

Al valorar que tipo de aftas presentaban los pacientes con alteraciones en la **sideremia** no hallamos ningún patrón característico para estas alteraciones, viendo que los pacientes con niveles normales de hierro la mayoría de ellos presentaban aftas menores (84,62%), el 10,3% aftas mayores y el 5,1% herpetiformes. Solamente dos pacientes presentaron niveles de hierro altos teniendo estos aftas menores los dos, por lo que constituyeron el 100%. Con sideremia baja hallamos igualmente que la mayoría presentaban aftas menores (81,5%), 11,1% aftas mayores y un 7,4% herpetiformes. Obtuvimos una $X^2=0,569$ $p=0,9665$. Tabla 137, figura 11.

Al valorar los patrones clínicos de los pacientes con respecto a los niveles de **ferritina** sérica hallamos que los niveles normales pertenecían sobre todo a pacientes con aftas menores (89,2%), y el resto presentaban aftas mayores (10,8%), no teniendo ninguno aftas herpetiformes. Con niveles de ferritina bajos el 68,4% tenían aftas tipo menor, el 10,5% aftas mayores, prácticamente igual que los anteriores, y aquí si que existían pacientes con aftas herpetiformes, el 21,1%. Tabla 138, figura 12.

En el estudio de los **Ac-anti-músculo liso**, hallamos que dentro de los seropositivos el 86,4% tenían aftas menores, el 4,6% aftas mayores y el 9,1% herpetiformes. Para los seronegativos la distribución fue predominantemente con aftas menores (95%) y el 5% restante presentaron aftas herpetiformes. No existieron pacientes con aftas mayores. Obtuvimos una $X^2=1,241$ $p=0,5377$. Tabla 139, figura 13.

3- Según la clasificación clínica por las RECURRENCIAS

Al dividir los pacientes con aftas según la presencia del **estrés** como desencadenante de las lesiones, tuvimos entre los que si que lo relataban, que una pequeña mayoría, el 52%, presentaban brotes intermitentes de lesiones y el resto, el 48% brotes de manera continua. Un patrón muy semejante lo hallamos con los que no relataban dicho factor desencadenante, donde el 58,7% presentaban brotes intermitentes y el 41,3% brotes de manera continua. Obtuvimos una $X^2=0,295$ y $p=0,5869$. Tabla 140, figura 14.

Con respecto a la existencia de **factores irritativos** como desencadenantes de las aftas entre los pacientes que los relataban hallamos que el 57,1% presentaban brotes intermitentes y el 42,9% brotes de manera continuada. En el grupo restante de pacientes que no relacionaban los factores irritativos con la instauración de lesiones hallamos que el 55,6% presentaban brotes y periodos de remisión, frente al 44,4% que relataban lesiones de manera continuada, presentando por lo tanto los dos grupos una incidencia de patrones clínicos semejante. Obtuvimos una $X^2=0,18$ y $p=0,8928$. Tabla 141, figura 15.

Al estudiar la **localización** de las lesiones, en el primer grupo que correspondía a los pacientes con afectación exclusiva de mucosa de revestimiento observamos que la mayoría de los pacientes presentaban aftas en las que alternaban brotes de lesiones y de remisión, es decir, pertenecían al grupo 1, (68,8%) y el resto (31,2%) pertenecían al grupo 2, que eran los que tenían aftas de manera continua. Cuando valoramos a los pacientes que presentaban lesiones en ambos tipos de mucosas, al contrario que el grupo anterior, la mayoría de pacientes la constituían aquellos que tenían brotes de manera continua (69,6%) y el resto (30,4%) los que también presentaban periodos de remisión. Obtuvimos una $X^2=9,28$ y $X=0.0023$. Tabla 142, figura16.

En la valoración del **hierro sérico** hallamos que no influenciaban mucho el tipo de brotes de aftas en los niveles del

mismo. Así los pacientes que presentaron cifras normales el 56,4% tenían brotes continuos y el 43,6% brotes intermitentes. Solamente dos pacientes presentaron cifras altas de hierro siendo los dos clínicamente catalogados de brotes intermitentes. Y en los pacientes que presentaban cifras disminuidas el 59,3% tenían brotes intermitentes y el 40,7% lesiones de forma continua. Obtuvimos una $X^2=1,496$ $p=0,4733$. Tabla 143, figura 17.

En los valores de **ferritina** normales hallamos que una pequeña mayoría pertenecían a los pacientes con brotes intermitentes (59,5%) y el resto (40,5%) presentaban lesiones de manera continua. Sin embargo cuando teníamos valores bajos de ferritina la mayoría de los pacientes pertenecían al grupo que presentaban lesiones de manera continua (57,95) y el resto a los que presentaban periodos libres de lesiones (42,11%) $P=1$. Tabla 144, figura 18.

Al observar los **Ac-anti-músculo liso** vimos que el grupo de pacientes que se positivizó a dicho Ac la mayoría pertenecían a los pacientes que presentaban periodos de remisión (68,2%) y el resto presentaban lesiones de manera continua (31,8%). Los pacientes que no presentaron positividad para dicho Ac la mitad de ellos tenían lesiones alternando con remisiones (50%) y la otra mitad de manera continua (50%). Obteniendo una $x^2=1,437$ y $p=0,2306$. Tabla 145, figura 19.

	Curación	Mantenimiento	Cambio
VARONES	0%	41%	59%
MUJERES	8%	65%	27%

Tabla 127. Distribución por sexos del protocolo de evolución

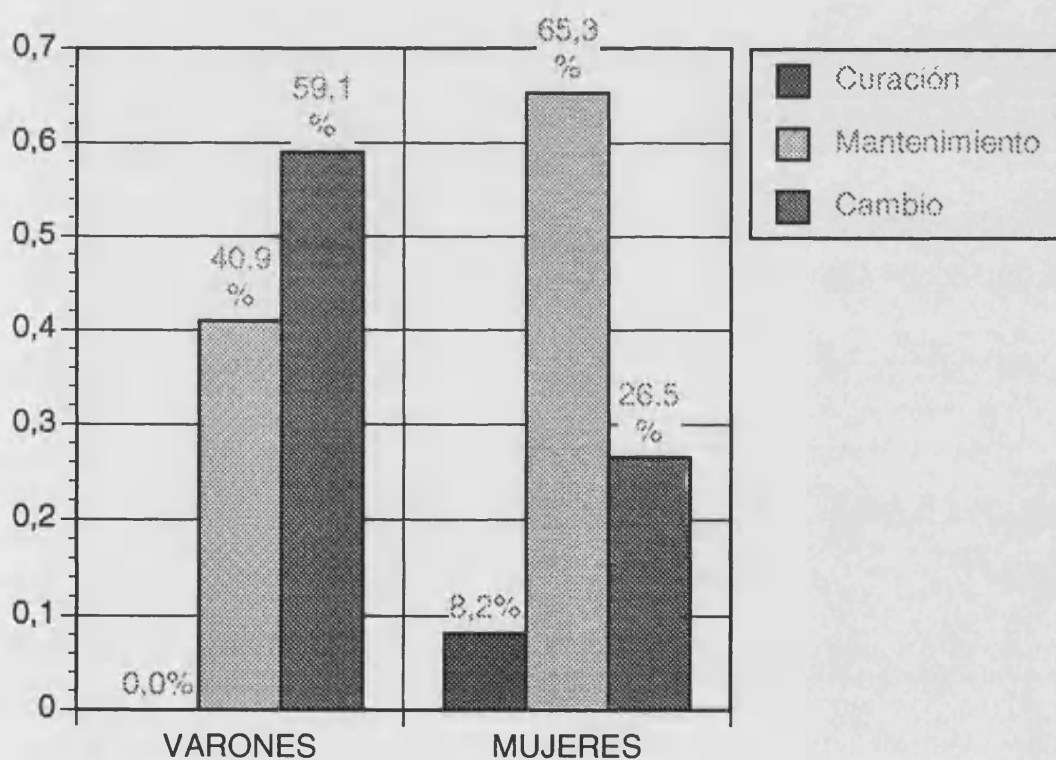


Figura1: Distribución por sexos en el protocolo de evolución

	curación	mantenimiento	cambio
ESTRES	0%	52%	48%
NO ESTRES	9%	61%	30%

Tabla 128. Presencia del estrés en los pacientes según evolución

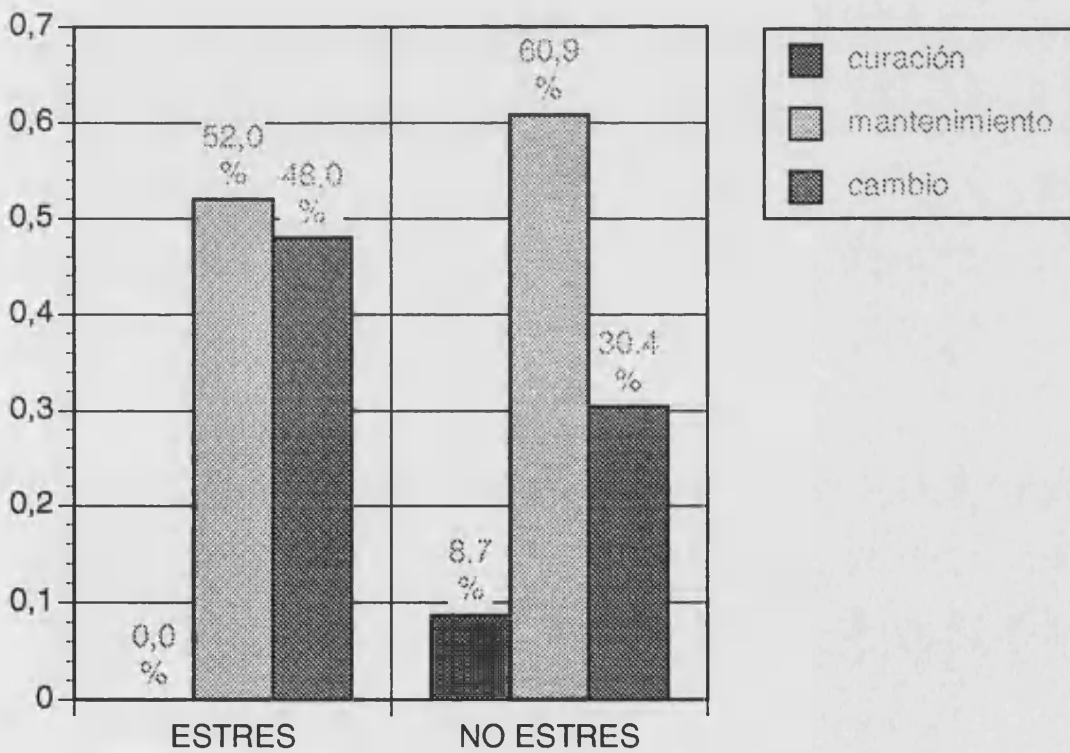


Figura 2. Presencia del estrés en los pacientes según evolución

	curación	mantenimiento	cambio
IRRITATIVOS	3%	60%	37%
NO IRRITATIVOS	8%	56%	36%

Tabla 129. Factores irritativos en los pacientes clasificados por su evolución

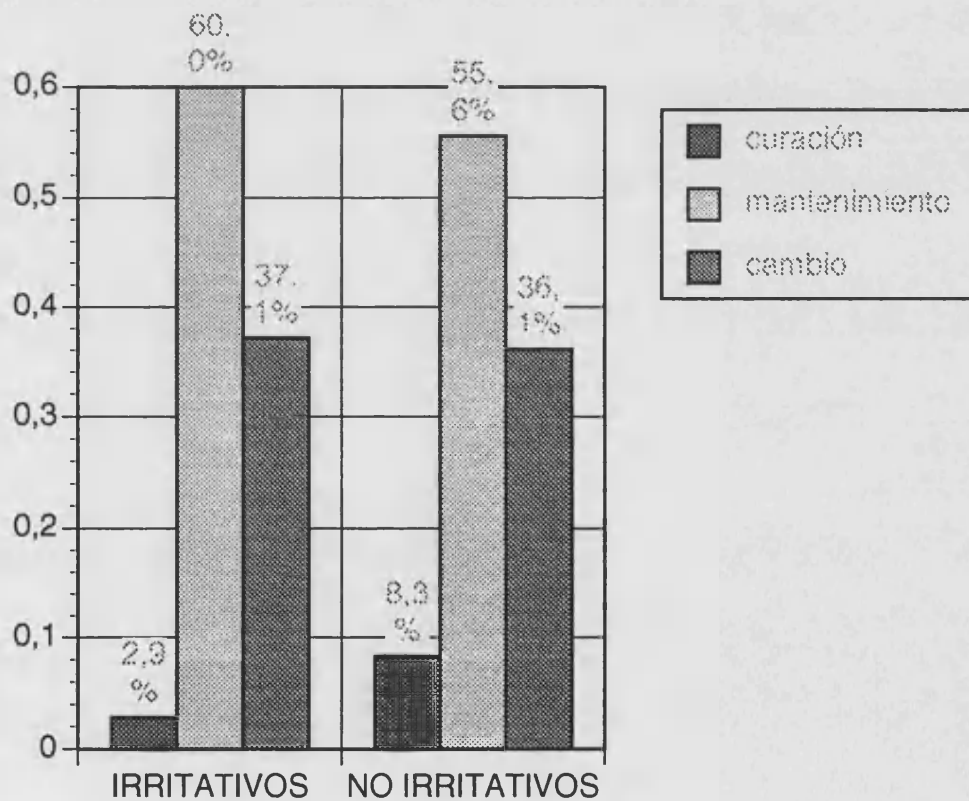


Figura 3: Factores irritativos en los pacientes clasificados por su evolución

	curación	mantenimiento	cambio
MUC. REVESTIMIENTO	6%	58%	35%
AMBAS MUC.	4%	57%	39%

Tabla 130. Localización de las lesiones en los pacientes clasificados por evolución.

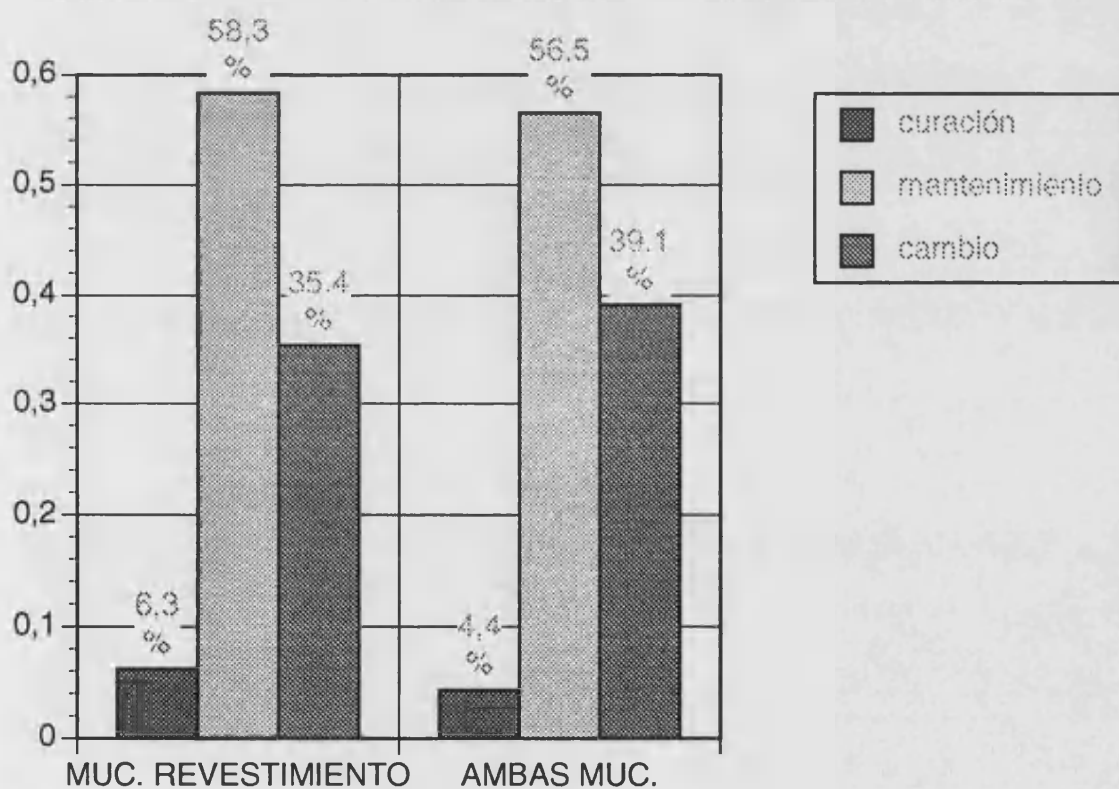


Figura 4: Localización de las lesiones en los pacientes clasificados por evolución.

	curación	mantenimiento	cambio
HIERRO NORMAL	8%	56%	36%
AUMENTADO	0%	50%	50%
DISMINUIDO	4%	63%	33%

Tbla 131. Niveles de hierro sérico en los pacientes según evolución

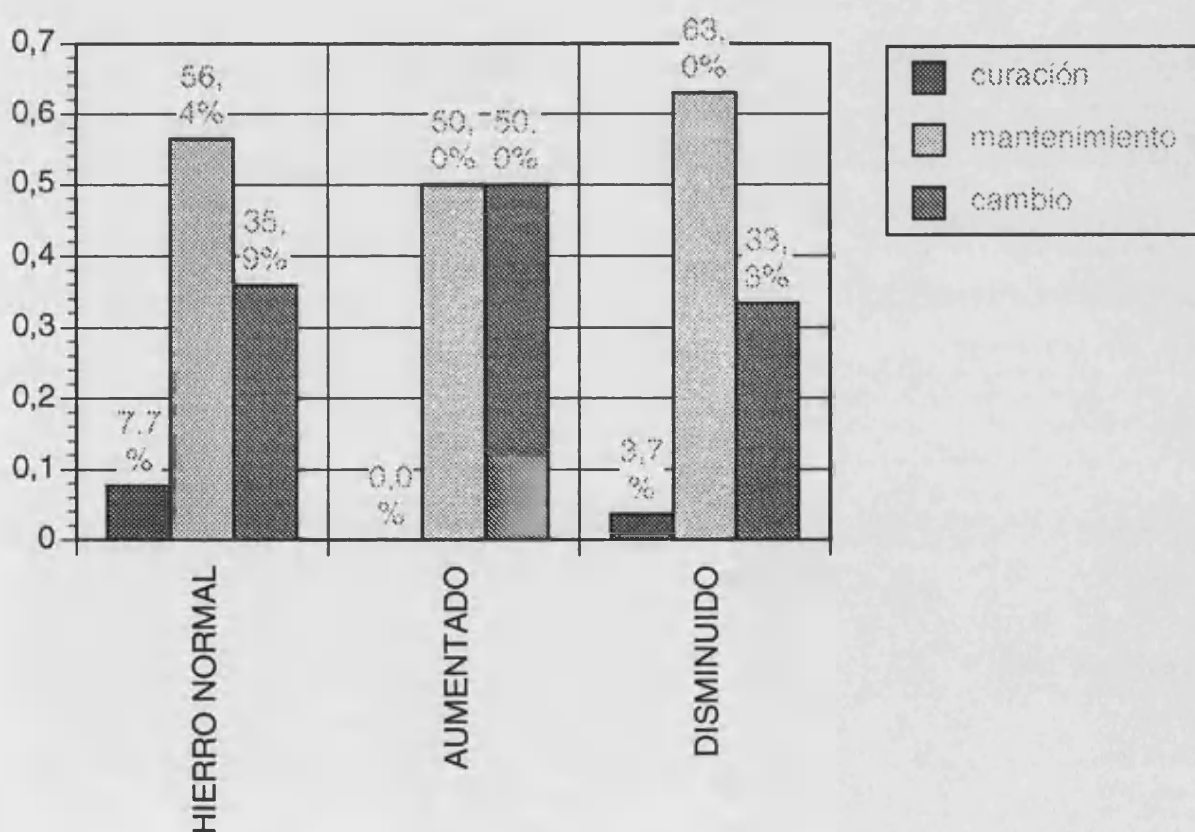


Figura 5: Niveles de hierro sérico en los pacientes clasificados por evolución

	curación	mantenimiento	cambio
FERRITINA NORMAL	3%	49%	49%
AUMENTADA	0%	0%	0%
DISMINUIDA	5%	79%	16%

Tabla132: Niveles de Ferritina sérica en los clasificados por evolución.

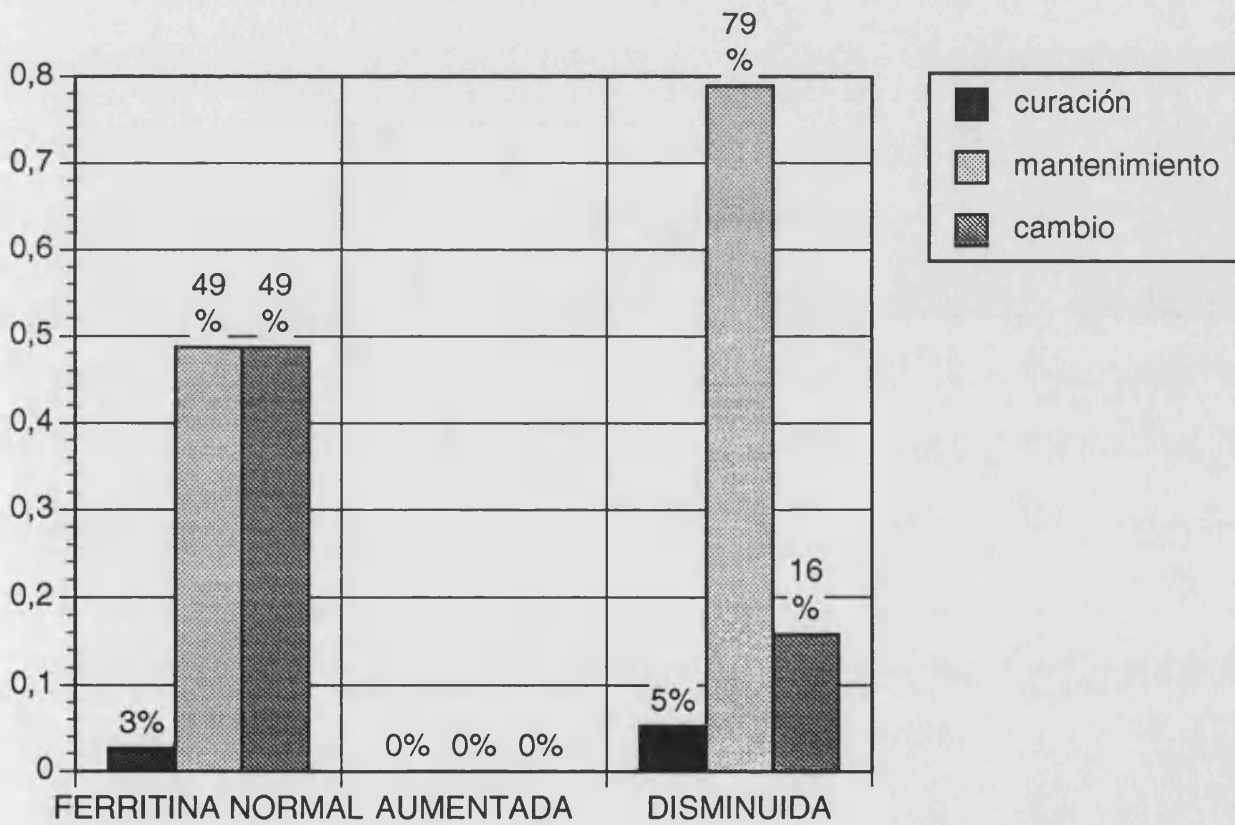


Figura 6: Niveles de Ferritina sérica en los clasificados por evolución.

	curación	mantenimiento	cambio
AC-ANTIMUSCULO LISO	14%	55%	32%
NO AC.	0%	60%	40%

Tabla 133. Ac antimúsculo liso en los pacientes clasificados por evolución

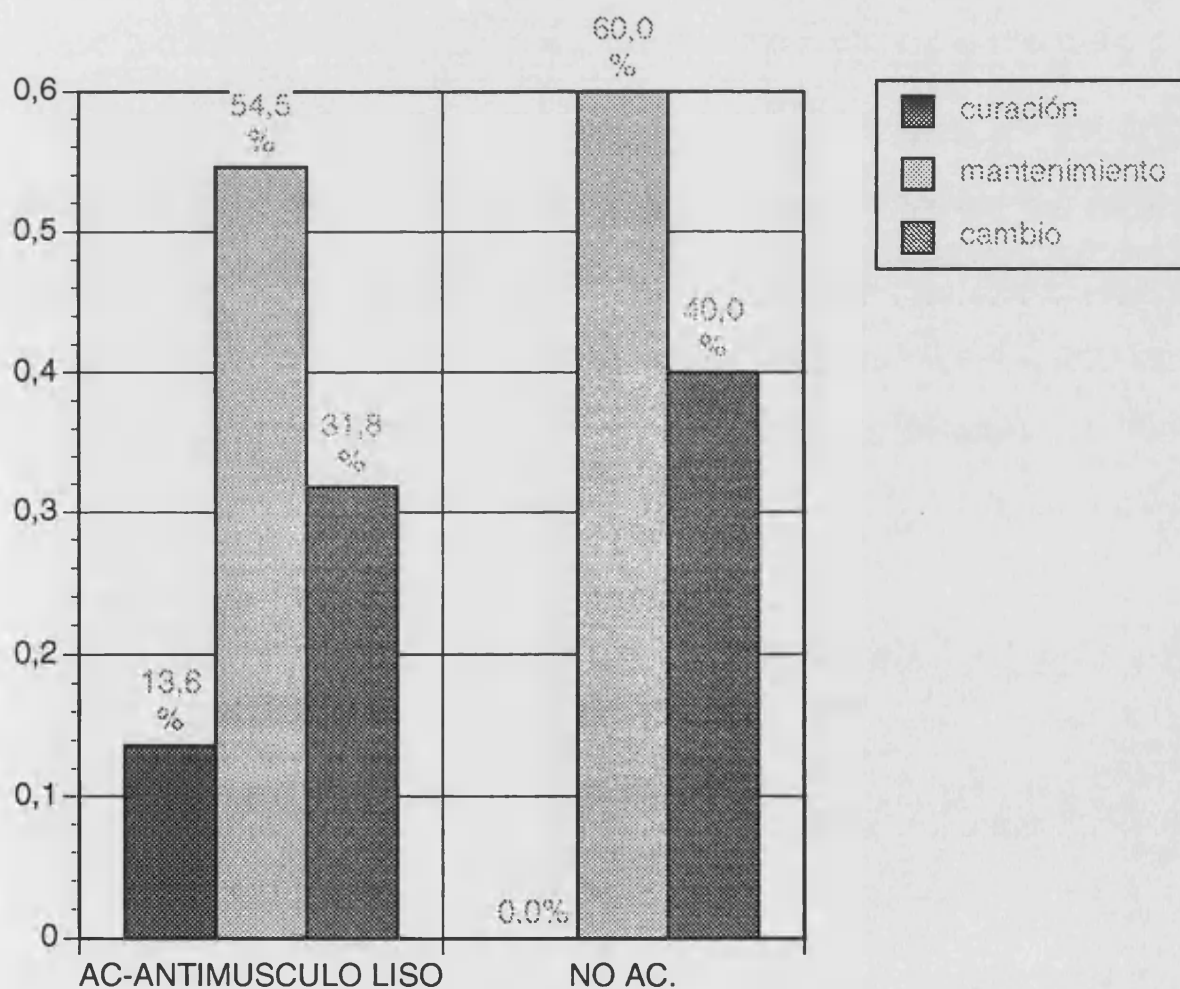


Figura 7: Presencia de An-antimúsculo liso en los pacientes clasificados por evolución.

	menores	mayores	herpetiformes
ESTRES	88%	12%	0%
NO ESTRES	83%	9%	9%

Tabla 134. Presencia de estrés en la clasificación clínica.

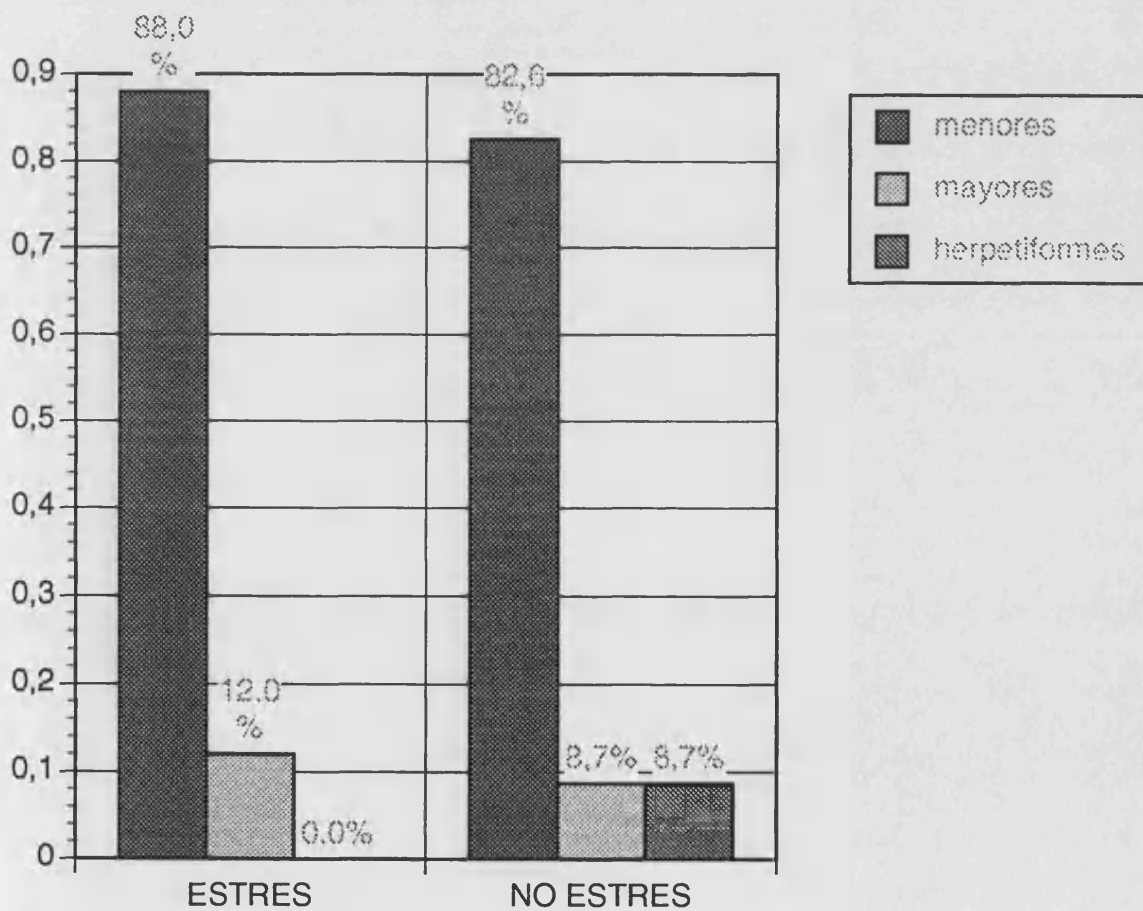


Figura 8: Presencia de estrés en la clasificación clínica.

	menores	mayores	herpetiformes
TRAUMATISMOS	86%	9%	6%
NO TRAUMATISMOS	83%	11%	6%

Tabla 135 Presencia de factores irritativos en la clasificación clínica

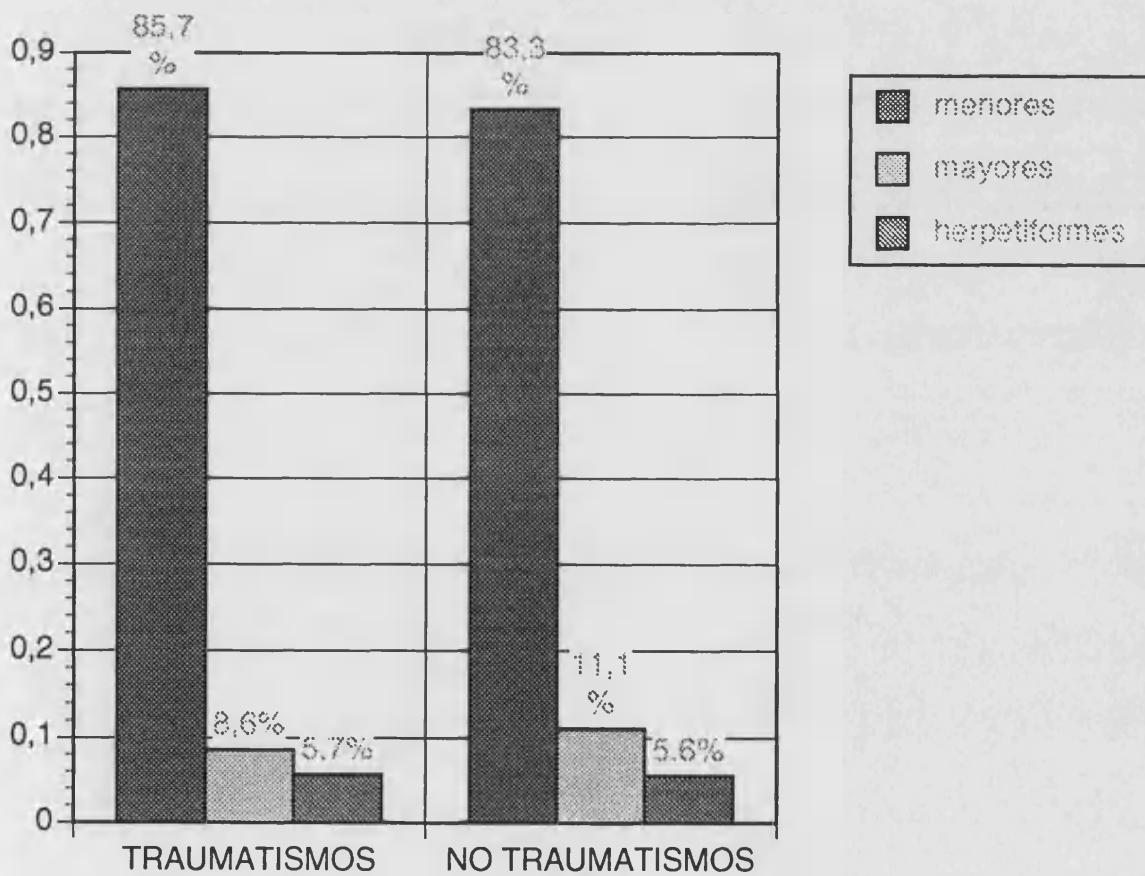


Figura 9: Presencia de factores irritativos en la clasificación clínica

	menores	mayores	herpetiformes
MUC.REVESTIMIENTO	92%	6%	2%
AMBAS MUC.	70%	17%	13%

Tabla 136 : Localización de las lesiones en la clasificación clínica.

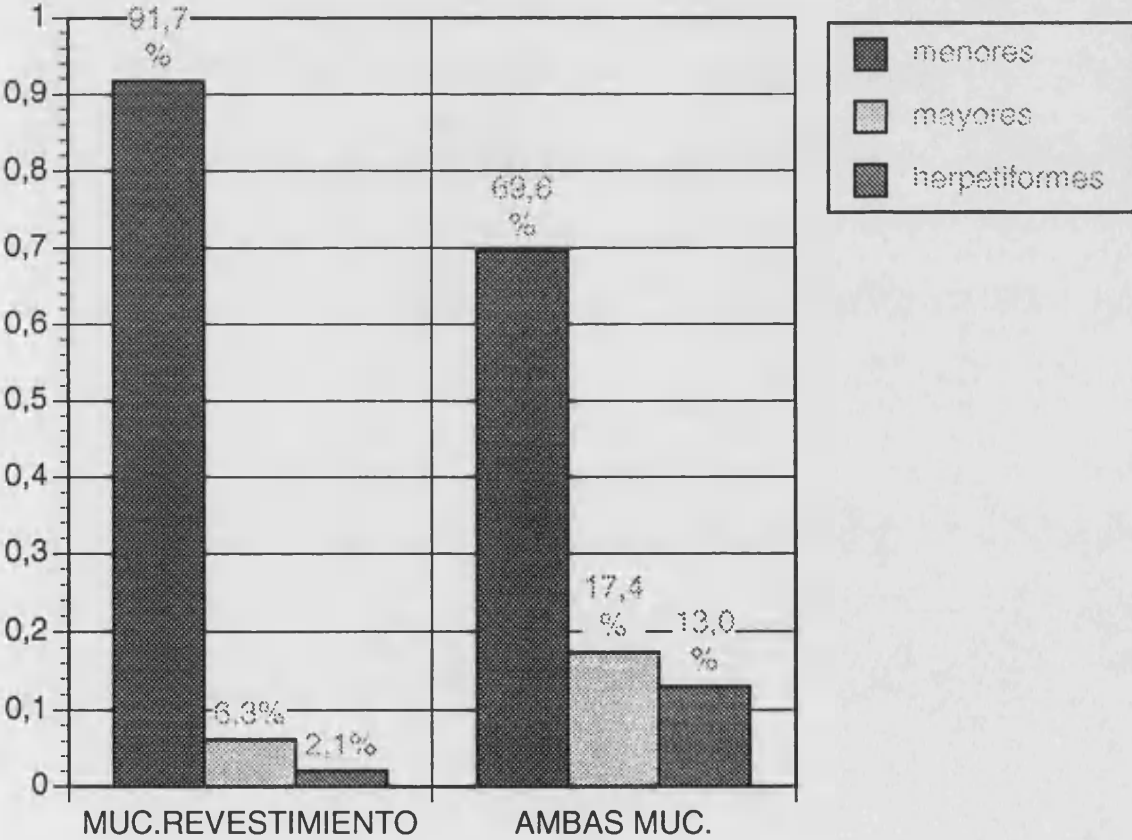


Figura 10 : Localización de las lesiones en la clasificación clínica.

	menores	mayores	herpetiformes
HIERRO NORMAL	85%	10%	5%
AUMENTADO	100%	0%	0%
DISMINUIDO	81%	11%	7%

Tabla 137: Niveles de Hierro sérico en la clasificación clínica.

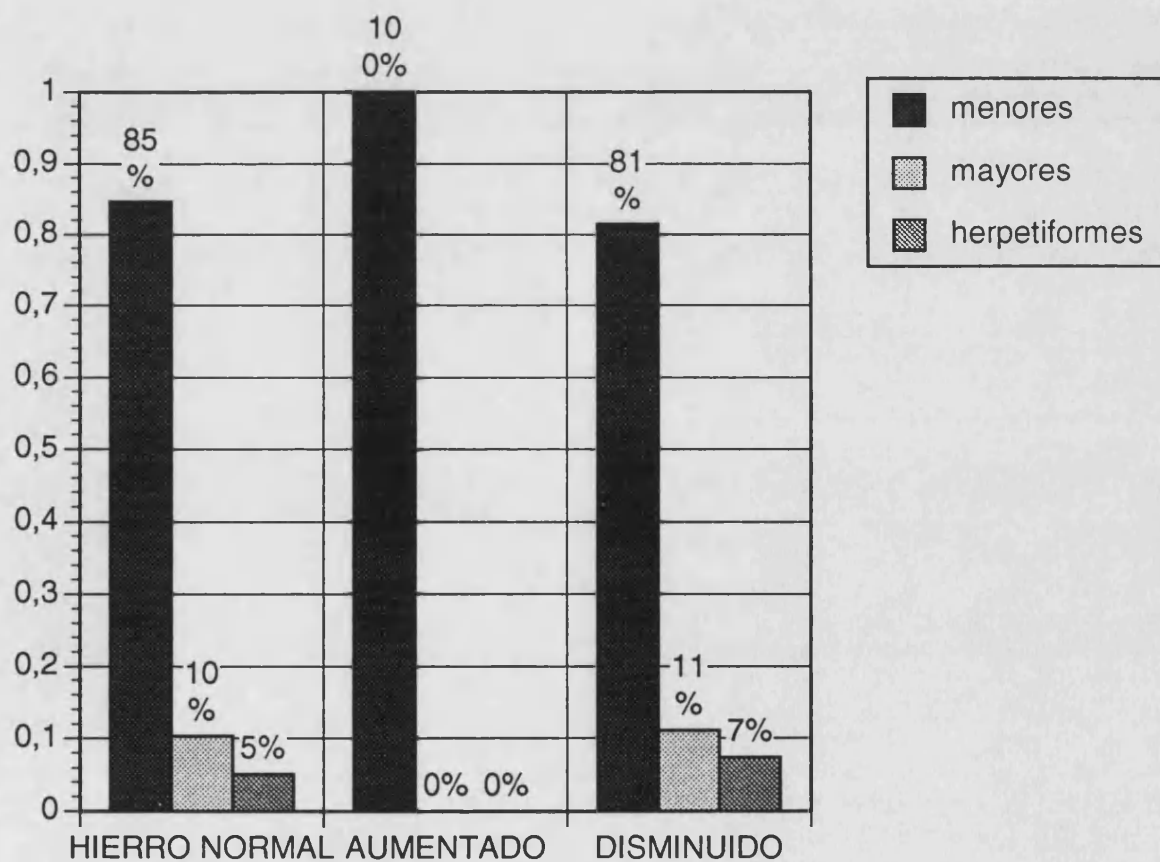


Figura 11. Niveles de hierro sérico en la clasificación clínica

	menores	mayores	herpetiformes
FERRITINA NORMAL	89%	11%	0%
AUMENTADA	0%	0%	0%
DISMINUIDA	68%	11%	21%

Tabla138: Niveles de ferritina sérica en la clasificación clínica.

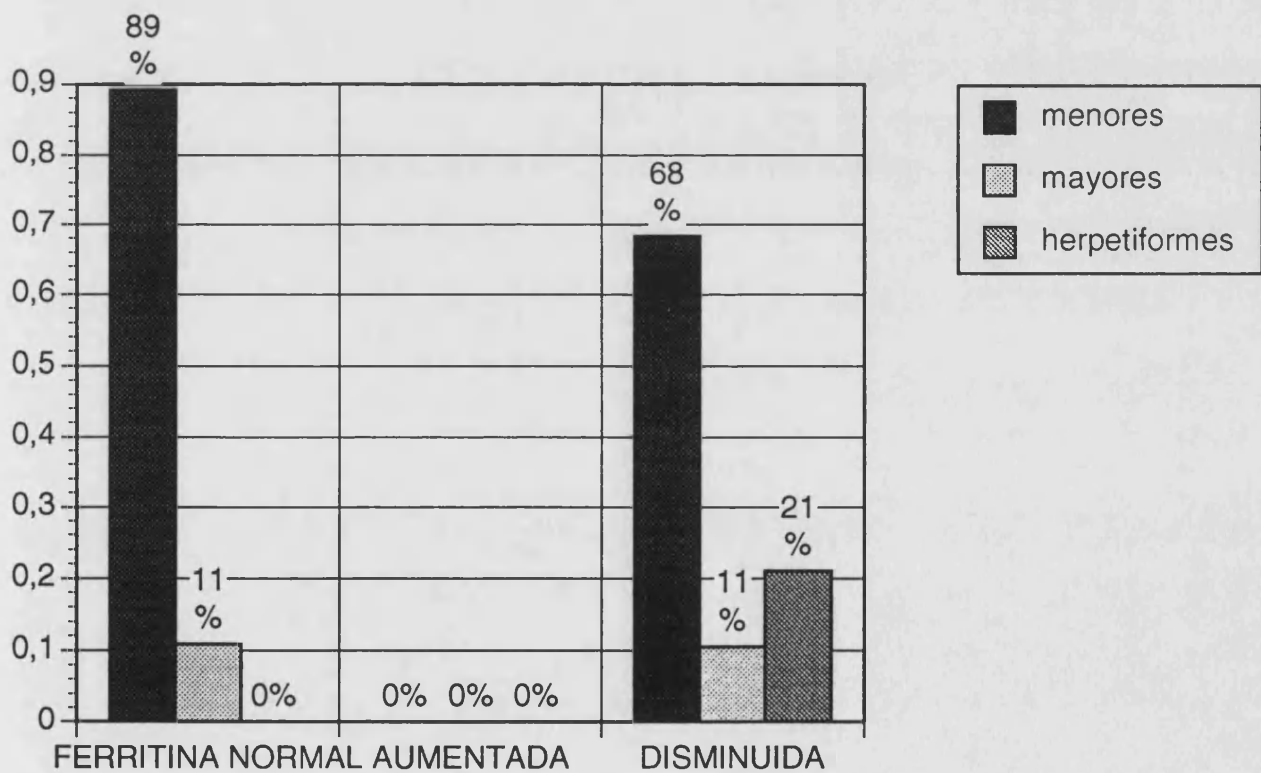


Figura 12 : Niveles de ferritina sérica en la clasificación clínica.

	menores	mayores	herpetiformes
AC-ANTIMUSCULO LISO	86%	5%	9%
NO AC.	95%	0%	5%

Tabla 139. Presencia de Ac antimúsculo liso en la clasificación clínica.

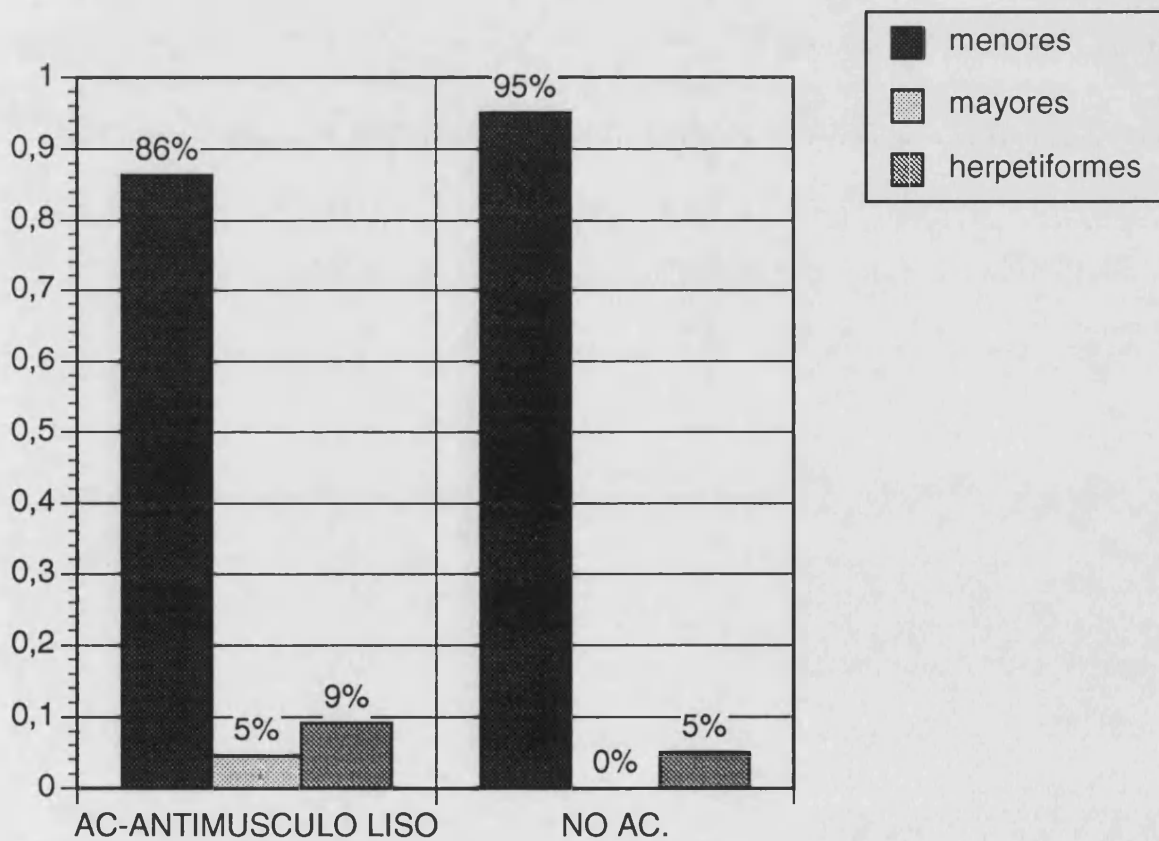


Figura 13 : Presencia de Ac antimúsculo liso en la clasificación clínica.

	intermitentes	continuos
ESTRES	52%	48%
NO ESTRES	59%	41%

Tabla 140. Presencia del estrés en la clasificación por brotes

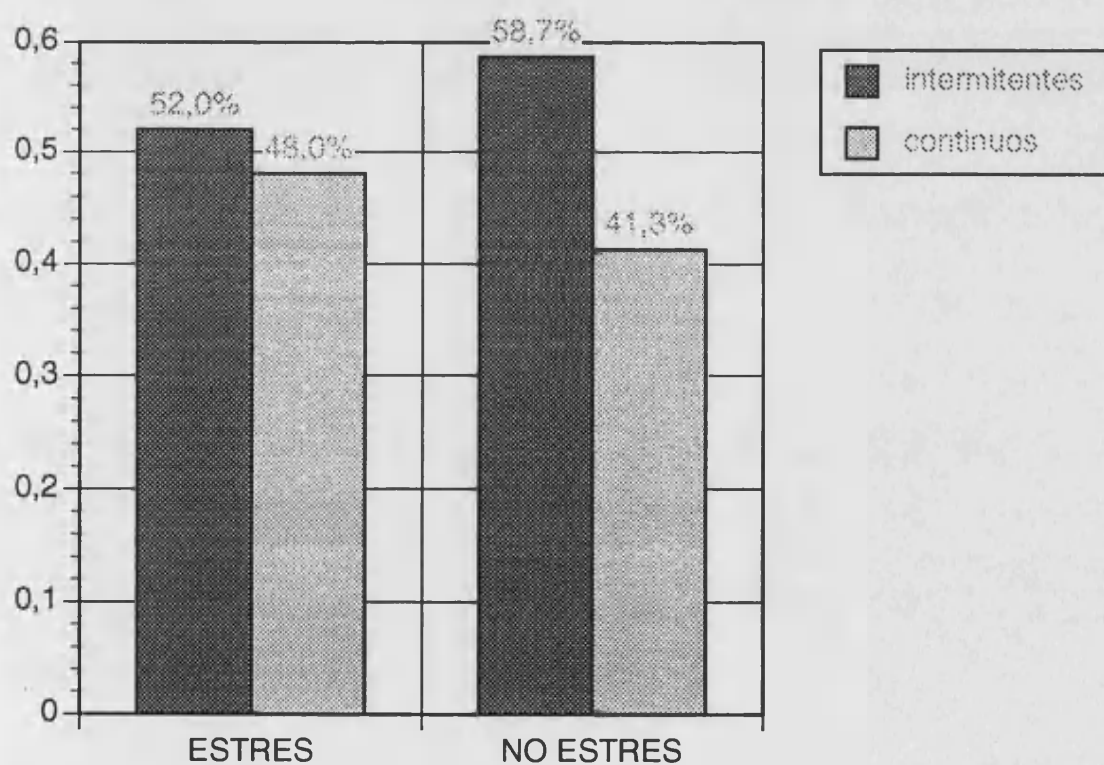


Figura 14 : Presencia del estrés en los pacientes clasificados por sus brotes.

	intermitentes	continuos
IRRITATIVOS	57%	43%
NO IRRITATIVOS	56%	44%

Tabla 141. Factores irritativos en los pacientes clasificados por sus brotes

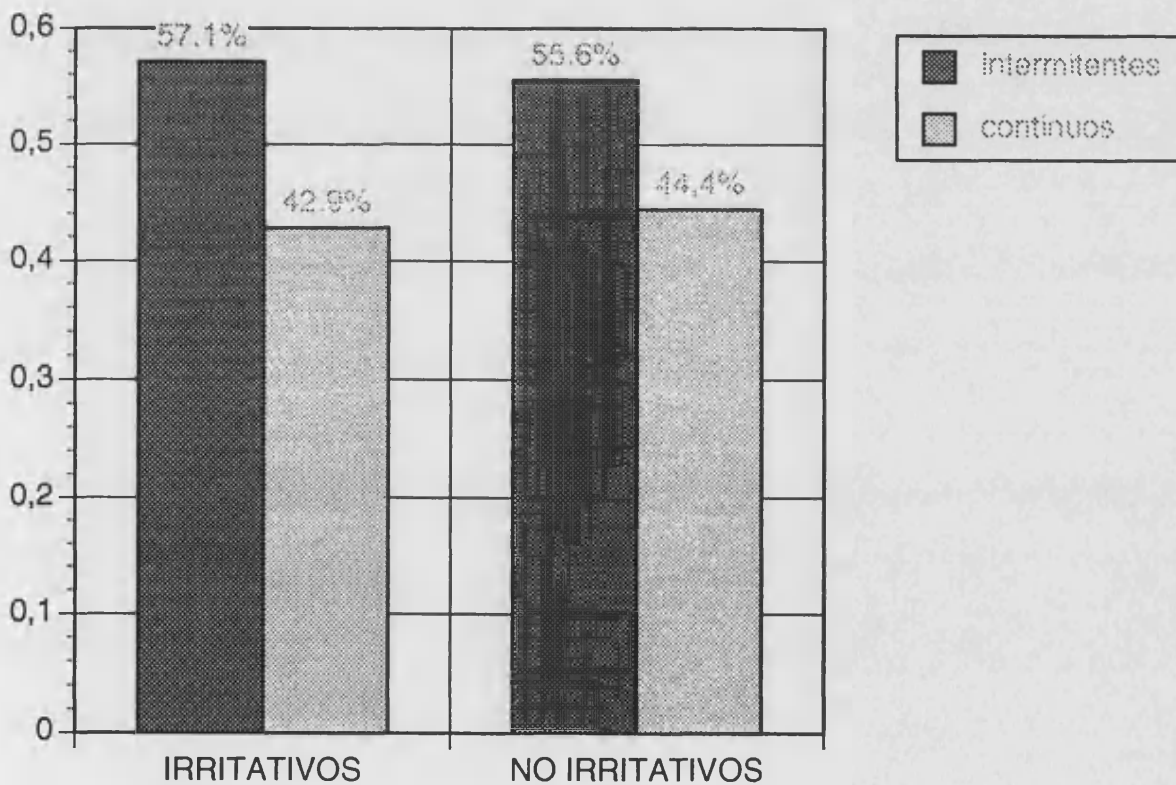


Figura 15 : Presencia de factores irritativos en las pacientes clasificados por sus brotes.

	intermitentes	continuos
MUC. REVESTIMIENTO	69%	31%
AMBAS MUC.	30%	70%

Tabla 142. Localización de las lesiones en los pacientes clasificados por sus brotes.

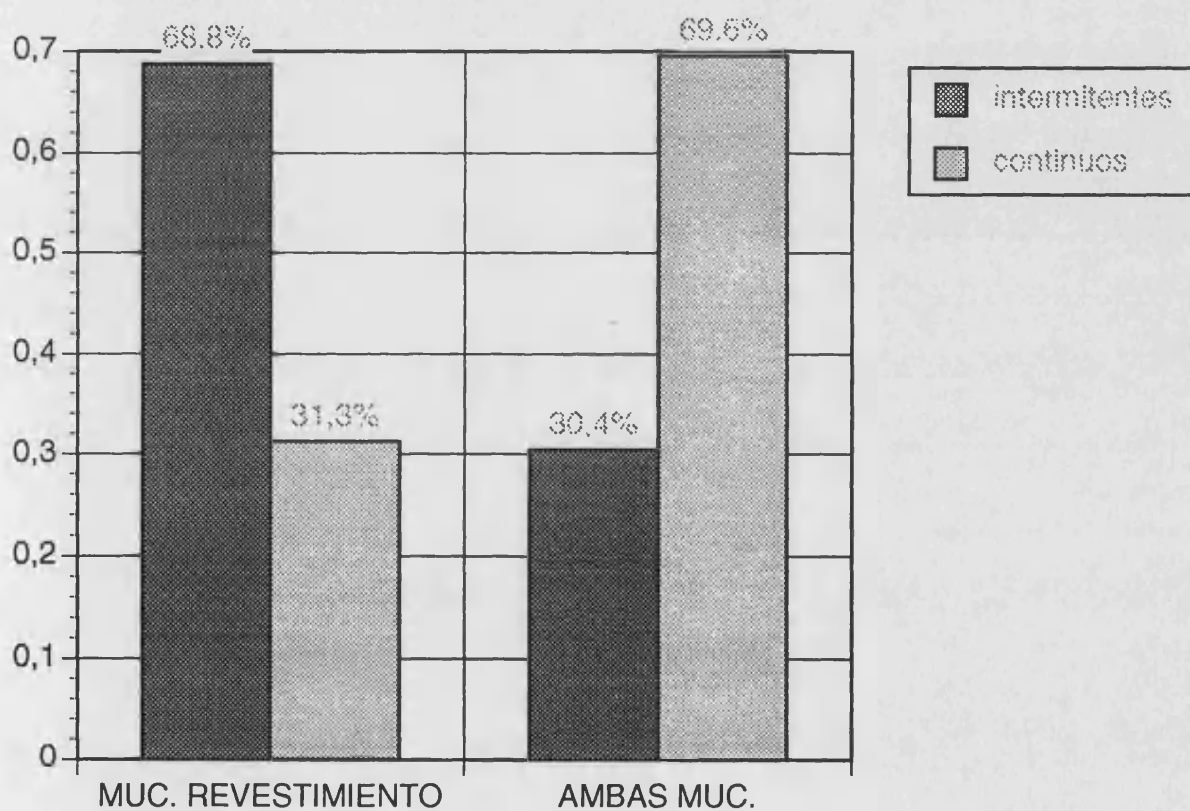


Figura 16 : Localización de las lesiones en pacientes clasificadas por sus brotes.

	intermitentes	continuos
HIERRO NORMAL	56%	44%
AUMENTADO	100%	0%
DISMINUIDO	59%	41%

Tabla 143. Niveles de hierro en los pacientes clasificados por sus brotes

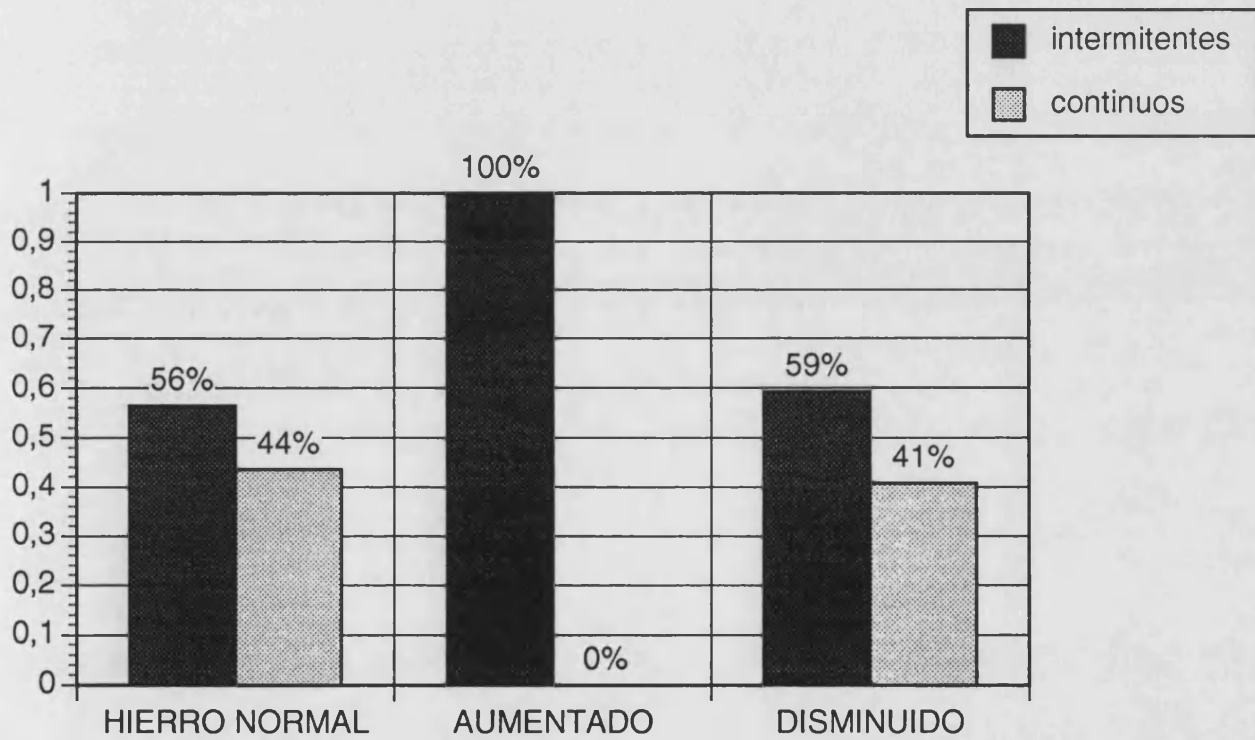


Figura 17: Niveles de Hierro sérico en los pacientes clasificados por sus brotes.

	intermitentes	continuos
FERRITINA NORMAL	59%	41%
DISMINUIDA	42%	58%

Tabla 144. Niveles de ferritina en los pacientes clasificados por sus brotes

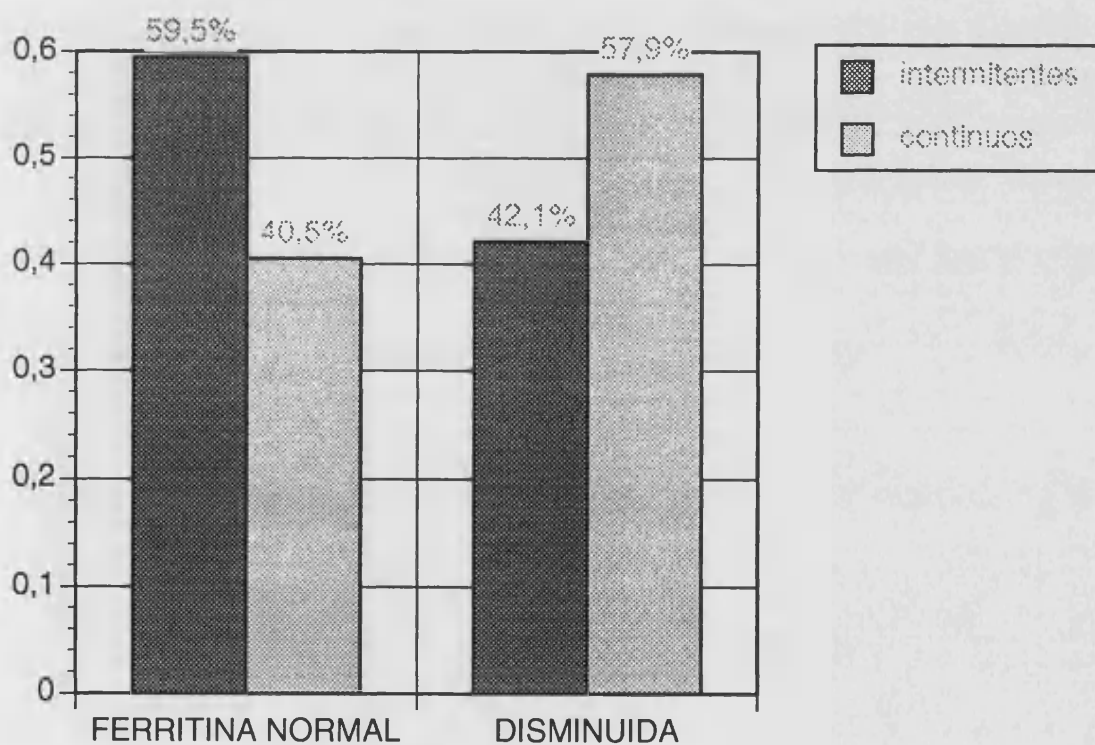


Figura 18 : Niveles de Ferritina sérica en los pacientes clasificados por sus brotes.

	intermitentes	continuos
AC-ANTIMUSCULO LISO	68%	32%
AC NEGATIVO	50%	50%

Tabla 145. Autoanticuerpos en los pacientes clasificados por sus brotes.

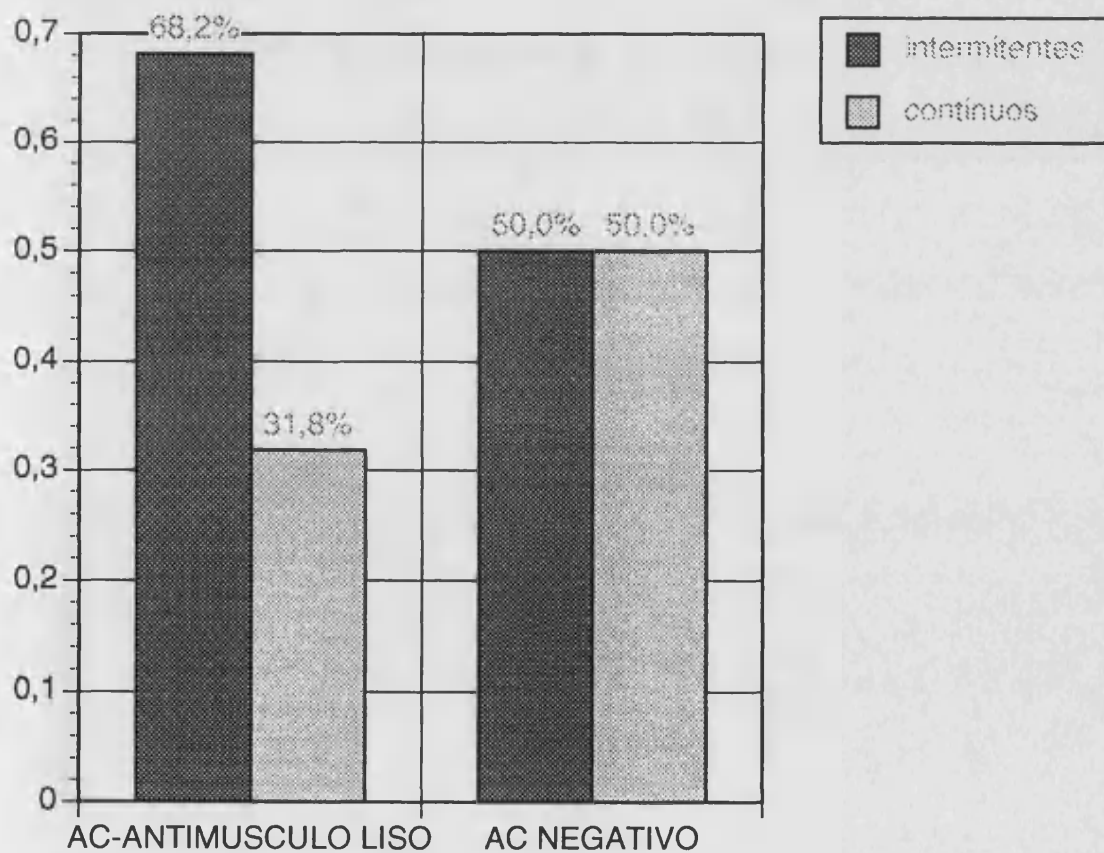


Figura 19 : Presencia de Ac. antimusculo - liso en los pacientes clasificados por sus brotes.

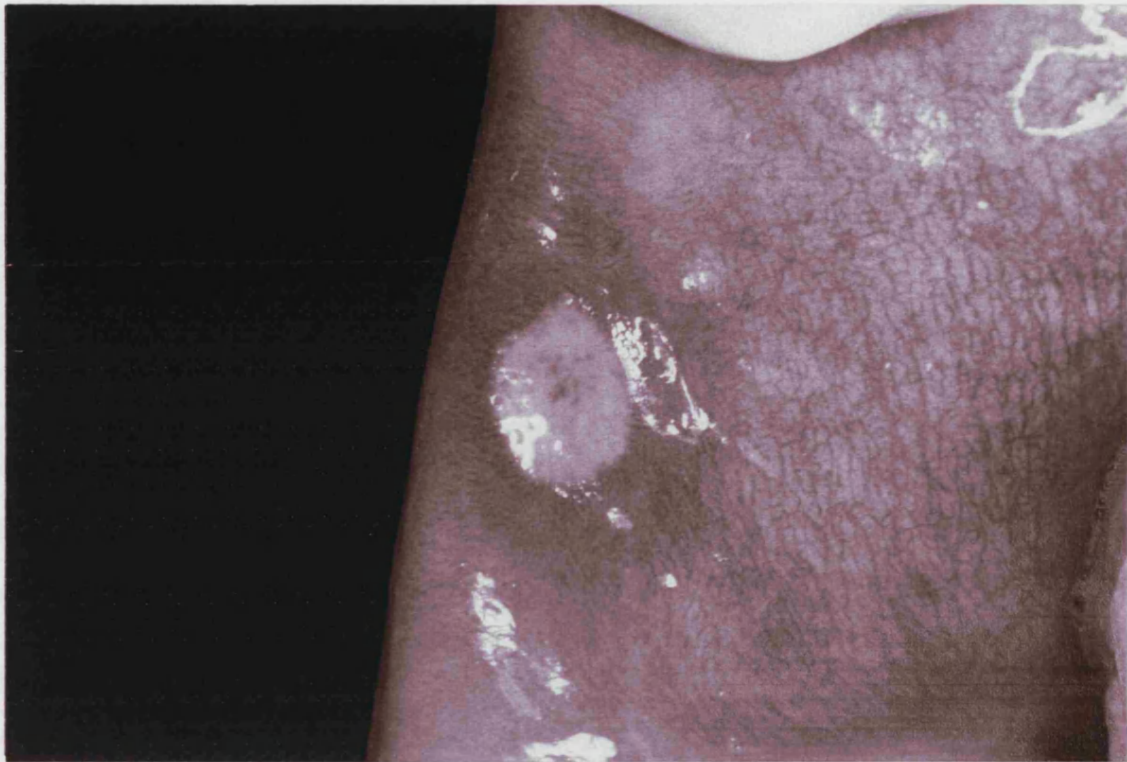


Fig. 1: Caso 23. Afta menor en mucosa labial.



Fig. 2: Caso 7. Afta menor en suelo de boca.



Fig. 3: Caso 7. Afta menor en encía adherida superior.



Fig. 4: Caso 11. Afta menor en borde lateral de lengua.



Fig. 5: Caso 42. Afta menor en mucosa yugal.

Fig.6



Fig.7



Fig.8



Figs.6,7 y 8: Caso 16. Aftas mayores en mucosa labial y encía superior.

Fig.9



Fig.10

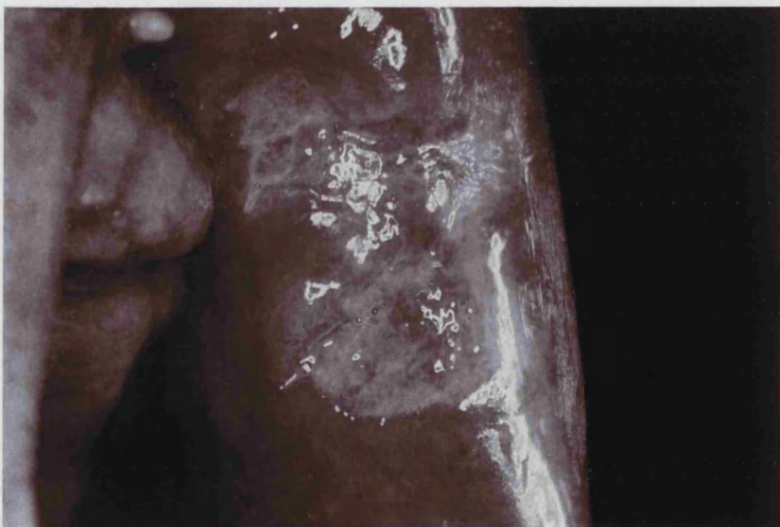


Fig.11



Figs.9, 10 y 11: Evolución del caso 16.



Fig. 12: Caso 60. Afta mayor en pilar amigdalino.



Fig. 13: Caso 32. Ulceraciones herpetiformes recurrentes en mucosa labial inferior.



Fig. 14: Ulceraciones herpetiformes en cara ventral de lengua, pertenecientes a un Sind. de Behçet.

DISCUSSION

DISCUSION

I- Del estudio descriptivo de los protocolos clínico, evolutivo y de laboratorio de los pacientes con aftas:

Protocolo clínico.

Al comenzar este trabajo, primero nos propusimos, mediante la realización de un protocolo clínico catalogar las características de los paciente con estomatitis aftosa que acudían a la consulta.

El primer dato que se registró fue la edad de estos pacientes, hallando la máxima incidencia en nuestro trabajo en la década de los 40 años, coincidiendo con los estudios previos realizados por otros autores sobre el tema, que cifran la máxima incidencia de la enfermedad en la edad media de la vida. Aunque afirman, como hemos constatado también nosotros, que la edad de comienzo suele ser entre los 10 a los 20 años (3, 10), y a partir de la edad media, la incidencia va decreciendo para con los 70 prácticamente desaparecer (112, 5).

Al determinar el sexo de nuestros pacientes hallamos una incidencia de más del doble en las mujeres que en los hombres, volviendo a coincidir con demás estudios (7) y como distintos

autores apuntan, igual que en otras enfermedades de base inmunológica. Lehner en su estudio (3) determinó el sexo predominante en los distintos tipos de aftas y coincidiendo en nuestro estudio con el, afirmamos que las aftas menores eran más frecuentes en las mujeres (72%), las mayores en los hombres (71%) y las herpetiformes vuelven a tener la máxima incidencia en las mujeres (100%).

Al estudiar los factores generales asociados a las aftas, vemos que las enfermedades alérgicas, endocrinas o alteraciones digestivas, que trabajos previos (3, 5, 7, 10) habían relatado en mayor frecuencia en estos pacientes, no tienen una alta incidencia en nuestro estudio.

Como factores desencadenantes, uno de los descritos es la ingesta de determinados alimentos. Algunos autores explican esta relación por un mecanismo de base alérgica y otros simplemente lo explican por la acción astringente que poseen ciertos alimentos sobre una mucosa más friable de lo normal. En nuestro estudio ciframos en un 11% la existencia de este desencadenante. Este dato también fue recogido mediante la anamnesis sin la realización de pruebas alérgicas específicas.

Prácticamente la mitad de las mujeres relacionaron los brotes de aftas con la menstruación y con el embarazo si había existido, apareciendo tales brotes en el periodo postovulatorio y desapareciendo durante el embarazo.

El estrés si que fue relatado por un 35% de nuestros pacientes como factor desencadenante de los brotes. Somos conscientes que para valorarlo mejor se tendrían que haber hecho unos test psicológicos que pudieran objetivarlo.

Los factores irritativos o traumáticos de cualquier índole como pueden ser manipulaciones dentales, inyección de anestésicos, prótesis dentales, hábitos anormales como el mordisqueo de lápices, u otros utensilios o de la mucosa yugal por el propio paciente, etc. todos estos y muchos más dependiendo de cada paciente se han

descrito clásicamente como desencadenantes de los brotes de aftas, y en nuestros pacientes pudimos comprobar que prácticamente la mitad de ellos relataban su existencia (49%).

Centrándonos ya en las lesiones de la cavidad oral, mediante una exploración clínica y seguimiento detallado de las mismas, observamos que la mayoría de los pacientes presentaron una media de tres lesiones por brotes, durando estas más de 7 días. Su localización fue predominantemente en la mucosa de revestimiento, pero también hallamos un alto índice de participación de la mucosa masticatoria (32,4%) muchas veces relatada por el paciente, sin poder constatarla nosotros, y como apuntan diferentes estudios más que una lesión inicial en mucosa masticatoria, aquí también incluimos lesiones que inicialmente aparecen en mucosa de revestimiento, más concretamente en límites con las mucosas queratinizadas, y por extensión de la lesión llega a producirse una participación de ellas (200).

Al clasificar las lesiones hallamos, que en la mayoría de nuestros pacientes tenían aftas menores (84,5%) coincidiendo con los estudios clínicos realizados sobre el tema, que las cifran en un 80% . Tuvimos un 9,8% de pacientes con aftas mayores, los estudios la cifran en 10-12% y un 5,6% con aftas herpetiformes, trabajos previos las cifran en un 8-10%, (3, 5, 7).

Bajo el punto de vista de las recurrencias, modificando la clasificación realizada por el profesor Bagán y col. (5), observamos que un 56,3% presentaron brotes de lesiones y periodos de remisión alternativos y un 43,7% lesiones de manera continua, sin existir en ellos periodos libres de remisión. Por lo tanto vemos que la incidencia de los dos grupos en este estudio es muy semejante.

Parámetros de laboratorio.

Una correcta valoración hematológica es de evidente importancia en el diagnóstico de la EAR. Son muchos los autores que

hablan de deficiencias hemáticas en estos pacientes. Así Wray la cifra en un 14% (38) al igual que Hutcheon (44) y Challacombe (46), Tyldesley en un 18,8% (48), Field en 21% (45) y Porter en un 20% (51).

Está bien documentado que la deficiencia de hierro causa atrofia de las papilas de la lengua (glositis atrófica) y queilitis angular. Sin embargo, diferentes estudios empezaron a afirmar que también podría producir úlceras aftosas, al igual que la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico. Por lo tanto, se determinaron estos parámetros en los pacientes con EAR.

En el estudio del hierro, primero determinamos el hierro sérico o sideremia. Aquí tenemos que tener en cuenta la variabilidad de su cifra, pues está influida por factores tan diversos como la edad (baja en niños, alta en la pubertad), el sexo (menos en mujeres), las horas del día (más alta por la mañana), el tono vegetativo, la alimentación etc. Todo ello le concede solo un valor orientativo.

En nuestros pacientes hallamos que en un 39,7% presentaban valores disminuidos. Superior a los resultados obtenidos por Challacombe de un 20% de sus pacientes.

La hiposideremia puede aparecer;

- en las anemias hipocrómicas en general ("ferropénicas")
- en las infecciones agudas
- con gran variabilidad, a veces, en las cirrosis, en tumores malignos, en el linfogranuloma, policitemia, etc.
- en el síndrome nefrótico, aunque no exista anemia; por la pérdida renal de la siderofilina (transferrina).

Una interpretación de esta alta prevalencia de sideropenia es la pérdida de hierro como resultado de la ulceración y la asociación a pérdida de epitelio. Esta hipótesis es concordante con los hallazgos de que la prevalencia de la sideropenia en la EAR (20%) es idéntica a la prevalencia encontrada en otras úlceras orales (20%) y ambas significativamente más altas que las halladas en controles sanos y en pacientes con otras lesiones orales no ulcerativas (Challacombe). Además la severidad de la sideropenia parece estar directamente relacionada con la severidad de la

ulceración (46, 45), hallando en nuestro estudio las mayores pérdidas en las aftas herpetiformes, seguidas de las aftas mayores y por último las de tipo menor.

Otra interpretación de este déficit ha sido que es debida a la enfermedad en sí misma, ya que es un hallazgo común en otras enfermedades crónicas, que se descartó en nuestro trabajo por los valores observados de transferrina, su saturación y la ferritina.

Cuando hablamos de deficiencia de hierro, según los tratados clásicos, es un estado en que el aporte de este metal no es el adecuado para permitir la síntesis normal de los compuestos férricos esenciales. La ausencia o presencia de anemia en sí misma no es suficiente para definir la deficiencia de hierro, porque las concentraciones de hemoglobina de los individuos sanos y la de los deficientes en hierro se superponen considerablemente.

Se ha propuesto el término de *deplección de hierro* para denominar la disminución de los depósitos de hierro del organismo siendo, sin embargo, normales la concentración sérica de este metal y la de la hemoglobina.

La *deficiencia de hierro* designa un estado más avanzado de deplección férrica: falta de hierro almacenado, bajos niveles de hierro sérico, saturación de transferrina baja y ausencia de anemia.

Y el término de *anemia ferropénica* se utiliza para denominar aquella situación en la que existe anemia y deficiencia de hierro.

En la práctica estas distinciones son arbitrarias porque a medida que progresa la deficiencia férrica se encuentran anormalidades crecientes en una serie de datos de laboratorio, mientras que otros valores mantienen una cierta continuidad, es decir, no hay un punto determinado en el que los valores cambien repentinamente; más bien, los valores cambian en forma continua desde la normalidad hasta la franca anormalidad.

Esta continuidad hace que sea difícil decidir cuándo un paciente tiene deficiencia de hierro, si sólo se mide uno o dos valores en el laboratorio.

Así, si nos hallamos ante una anemia ferropénica grave, los hematíes son microcíticos e hipocrómicos, el hierro sérico está

disminuido, la capacidad del suero para ligar el hierro (transferrina) aumentada y la saturación de la transferrina disminuida (en general cuando estamos ante una anemia ferropénica la saturación de la transferrina es inferior al 15%).

Pero pueden surgir dificultades en pacientes que presentan concentraciones de hemoglobina normales o ligeramente reducida. La concentración sérica de hierro y la saturación de transferrina suelen estar disminuidas, pero no se alejan mucho de los límites normales. En estas circunstancias, es difícil determinar si el paciente tiene deficiencia de hierro y es necesario valorar los depósitos férricos midiendo la ferritina sérica.

Por lo tanto el diagnóstico de una deficiencia de hierro se realiza con mayor exactitud utilizando más de una prueba de laboratorio. Siempre se incluye la determinación de la transferrina, su índice de saturación, y la ferritina, aparte del estudio y cuantificación de los hematíes, para determinar la presencia o ausencia de anemia.

La siguiente valoración en nuestro estudio del hierro, fue la transferrina o siderofilina y su índice de saturación.

La transferrina representa la capacidad del suero para ligar el hierro. El hierro es transportado en el plasma unido a esta glucoproteína. Normalmente solo una parte de la transferrina se encuentra combinada con el hierro, esta relación se expresa en porcentaje de saturación.

En nuestro trabajo la transferrina fue normal en la mayoría de los pacientes (92,4%).

Tenemos que tener en cuenta, que en las anemias por déficit de hierro, la transferrina en un intento de compensar este déficit suele estar aumentada, aunque presenta un índice de saturación bajo. Nosotros solamente la hallamos aumentada en un 2% de los pacientes.

Por lo tanto, la transferrina tenemos que valorarla no solamente en valores absolutos, sino también mediante su índice de saturación, hallándolo en nuestros pacientes en un 71% normal, en 9% aumentado y en un 20% disminuido. Así vemos, que con los

datos de laboratorio obtenidos nos inclinamos a pensar que estamos ante un déficit de hierro.

Como hemos indicado anteriormente, hay circunstancias en que es difícil determinar si el paciente tiene una deficiencia de hierro con estos valores, y se hace necesaria la medición de la ferritina sérica.

Aproximadamente un 30% de hierro del organismo, es decir, de 800 a 1500 microgramos, se almacena en los tejidos en forma de ferritina y hemosiderina.

El hierro se almacena en un almacén proteico hueco denominado apoferritina. Para formar la ferritina, cada almacén contiene aproximadamente 2.000 átomos de hierro. En el suero circula normalmente una pequeña cantidad de ferritina, y este es un mecanismo de transporte del hierro, desde los depósitos del sistema retículoendotelial al eritroblasto. La hemosiderina de las células retículoendoteliales parece estar constituida por un núcleo de grandes agregados de cristales de ferritina, parcialmente despojados de apoferritina.

La concentración de ferritina en el suero se mide por radioinmunoanálisis, utilizando un anticuerpo específico frente a la proteína humana. Y sirve, como hemos comentado, como medida de los depósitos de hierro.

Challacombe (49) afirma que los niveles de ferritina son significativamente más bajos en las mujeres que en los hombres y aumentan con la edad. Apuntó la necesidad de determinarla en nuestros pacientes, considerándola el mejor indicador de las deficiencias de hierro, además tiene la capacidad de distinguir entre deficiencias de hierro primarias y las secundarias por ejemplo a enfermedades crónicas.

Las anemias asociadas a enfermedades crónicas, son muy semejantes a las anemias ferropénicas y con ellas tenemos que realizar un diagnóstico diferencial. En las enfermedades crónicas esta anemia suele ser discreta o moderada, y aparece en pacientes afectos de infecciones crónicas, enfermedades del colágeno, enfermedades inflamatorias y en el cáncer. Se asocia habitualmente con bajas concentraciones de hierro sérico, baja capacidad de

fijación de este metal, aumento de los depósitos férricos en los tejidos, y un fracaso medular relativo. Aquí por lo tanto observamos una disminución de la transferrina por el descenso existente en la formación de eritrocitos, y su saturación es superior a la que sería de esperar en pacientes con déficit férrico, y niveles de hierro sérico similares, por lo que gracias a ella es posible distinguir entre los enfermos con deficiencias férricas y los que padecen una anemia en el curso de una enfermedad crónica. Aunque el verdadero diagnóstico diferencial lo aportará, como indica Challacombe (49), la ferritina, ya que en estos pacientes se encuentra normal o incluso elevada, como resultado de los grandes depósitos de hierro en el sistema retículoendotelial. Esta diferenciación es importante, ya que como indica el mismo, en estos pacientes no podemos esperar una respuesta clínica al tratamiento con hierro.

En nuestro estudio hallamos que el 66% presentaron la ferritina dentro de la normalidad, mientras en un 34% estaba disminuida. Ningún paciente la presentó aumentada, por lo tanto, descartamos que el déficit de hierro asociado a nuestros pacientes pueda deberse a una enfermedad crónica, inflamatoria, o neoplasia.

En nuestros pacientes hallamos mayor déficit de ferritina que los del sureste de Inglaterra, referidos en el trabajo de Porter y cifrados en un 11,6% (51) y los de Londres, estudiados por Challacombe, que constituyeron un 8,5% (49).

Con todo esto tenemos que hablar de déficit de hierro en estos pacientes, pero el siguiente paso es determinar si esta deficiencia llega a constituir una anemia ferropénica manifiesta.

Esto lo veremos en el estudio de la serie eritrocitaria, valorando;

- recuento eritrocitario
- hemoglobina
- hematocrito
- volumen corpuscular medio
- hemoglobina corpuscular media.

En el recuento eritrocitario obtuvimos una disminución en el número de hematíes en 16 pacientes, representando un 24%. Sin embargo, la hemoglobina solamente en 10 de estos pacientes la hallamos disminuida constituyendo un 15%. Y el hematocrito lo hallamos disminuido en 11 pacientes, siendo estos un 16%.

Así observamos que existieron más pacientes con déficit de hierro, que con una anemia propiamente dicha. Teniendo en cuenta que la anemia puede definirse de forma operacional, como un valor de hemoglobina menor de 13,5 g/dl en un adulto varón y de 12 g/dl en una mujer adulta. Los valores correspondientes al hematocrito son menores del 40% y del 36%, respectivamente.

Este 15% de nuestros pacientes con anemia es superior a de los hallados en los trabajos de Hutcheon (8,8%) (44), Challacombe (7,3%) (46), Olso (6,7%) (47) y Roy (5,9%) (50). Cuya media, como indica Roy, es de 7,7%.

Pero cuando comparamos nuestros pacientes con deficiencias de hierro (sideropenia 39,7%, IST disminuido en un 20%, ferritina disminuida en 34%) y los que presentan anemia (15%), vemos, al igual que en todos los demás trabajos publicados sobre el tema, que existe un mayor porcentaje de pacientes con déficit de hierro que los que presentan una anemia verdadera o clara. Hablamos por lo tanto de *sideropenia sin anemia*. Y como afirma Challacombe (46), la anemia no parece jugar un papel primordial en la patogénesis de la EAR, ya que en serie de pacientes con anemia macrocítica, microcítica, o normocítica no se encontró alta incidencia ni prevalencia de EAR.

También valoramos en nuestros pacientes los índices eritrocitarios por la determinación del volumen corpuscular medio (VCM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM), que nos aportan información básica para realizar la clasificación morfológica de la anemia.

Si los eritrocitos son demasiado pequeños (VCM bajo) y contienen una concentración de hemoglobina baja (HCM baja), serán

microcíticos e hipocrómicos. Si aparecen demasiado grandes (VCM grande) diremos que son macrocíticos. Si el VCM y la HCM son normales los eritrocitos son normocrómicos.

En la mayoría de nuestros pacientes hallamos estos valores normales, e incluso teníamos más valores aumentados (VCM 15%, HCM 19%) que disminuidos. Por lo que, basándonos en publicaciones previas que los describen alterados, determinamos en estos pacientes la concentración sérica de vitamina B₁₂ y el ácido fólico, para descartar la presencia de una anemia megaloblástica.

Una de las discrepancias de los investigadores en la EAR es determinar que analítica tenemos que solicitar en estos pacientes. Challacombe en 1977 y Olso en 1982 afirman que no es razón válida realizar el ácido fólico y los niveles de vitamina B₁₂ en pacientes con EAR a menos que los índices sanguíneos sean anormales, o a menos que exista una historia de enfermedad gastrointestinal o deficiencia alimentaria, ya que la prevalencia de anemia en estos pacientes es semejante a la población general.

Sin embargo, la mayoría de los investigadores afirman lo contrario, es decir, que es necesario un análisis hematológico completo, incluyendo valoración del hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico, para detectar los pacientes con EAR que presentan estados de "deficiencias latentes" no reconocibles en los análisis de sangre rutinarios, sin llegar a producirse una anemia manifiesta. Además una combinación de deficiencia de vitamina B₁₂, folato y hierro pueden dar índices normales (Wray 1975, Hutcheon 1975, Ferguson 1978, Tyldesley 1983, Roy 1986, Field 1987 y Porter 1988).

La vitamina B₁₂, llamada también cobalamina, se encuentra en el plasma unida a dos proteínas fijadoras. La determinación de esta vitamina en plasma exige su liberación de las proteínas, pudiéndose entonces medir mediante una técnica radiocompetitiva. La vitamina B₁₂ sérica, a diferencia del folato sérico, no se modifica con rapidez en las alteraciones del estado nutricional, por lo que sus medidas séricas se prefieren a su

cuantificación en los eritrocitos. Su déficit es una de las causas de anemia megaloblástica.

Uno de los primeros trabajos que relacionaron su deficiencia con las ulceraciones aftosas fue el de Walker en 1973 quien presenta 4 casos de pacientes con EAR y anemia por déficit de vitamina B₁₂ (42).

En nuestros pacientes la hallamos en la mayoría normal (90%), y solamente en un 7% estaba disminuida. Incidencia no obstante muy alta si la comparamos a la hallada por Porter de un 3,2% (51). Tyldesley la cifra en un 2,5% (48). Wray en un 2,3% (43). Hutcheon halla un 1,8% la deficiencia pura de vitamina B₁₂ en sus pacientes y además un 3% de deficiencias combinadas (44). Y los 0,5% y 0,4% hallados por Challacombe y Olso respectivamente (46,47). Roy no halla en sus pacientes ninguna deficiencia de vitamina B₁₂ (50).

La otra alteración causante de la anemia magaloblástica era el ácido fólico. Este existe en muchas formas biológicamente activas tanto en los alimentos como en los depósitos hísticos, aunque la presentación predominante en el plasma es en forma de folato sérico. Se modifica con rapidez ante las alteraciones del estado nutricional, por lo tanto al depender de la ingesta, su determinación sérica no constituye una medida fiable de los depósitos de esta sustancia. La medición del folato contenido en los eritrocitos es la que nos proporciona una estimación del folato sanguíneo durante los meses previos a la determinación.

La deficiencia del ácido fólico como causa de aftas recurrentes no está generalmente aceptada, aunque han sido informados varios casos.

En nuestro estudio se determinó el folato sérico, mediante técnica radiocompetitiva, conociendo sus limitaciones y hallamos, que en la mayoría de los pacientes se encontraba dentro de los límites normales (92%) y disminuida en muy bajo porcentaje (8%), comparándolo con los porcentajes obtenidos en otras series observamos que Hutcheon cifra en un 2,1% (44) y Wray en un 3% (43) y Challacombe en un 1,1% (46) la deficiencia de folato puro, y en un 3% la combinada con otras deficiencias. Olso en su estudio

afirma que todos sus pacientes estaban dentro de la normalidad (47). Tyldesley halla que un 1% de sus pacientes era deficiente cuando se determina el folato sérico, y un 2,8% cuando se combinan con otras deficiencias (48). Porter halla disminuido el folato determinado en los eritrocitos en un 3,2%, y en un 8% las de folato sérico (51). Roy determina deficiencias en folato sérico en un 9% de sus pacientes (50). Resumiendo vemos que los parámetros varían según los diferentes autores, según su determinación sea de la deficiencia aislada o combinada, o se determine en suero o hematíes.

Nosotros compartimos la idea que por lo menos estos índices eritrocitarios pueden ser indicativos de las deficiencias de ambos parámetros, pero si es posible habría que determinarlos, pues no hallamos una clara correlación, ya que en estos pacientes podemos hallar deficiencias combinadas con sideropenia que alterarían en sentido contrario los índices eritrocitarios, y no se beneficiarían igual de la terapia substitutiva cuando las concentraciones de vitamina B₁₂ y ácido fólico son normales. Además, la terapia substitutiva en ambos casos da muy buenos resultados en la evolución de las úlceras de estos pacientes. No se puede decir lo mismo de la terapia substitutiva con hierro, como afirma Hutcheon, en parte por la dificultad de reemplazar los almacenes del mismo con tratamiento oral.

Estudiamos también la presencia de un trastorno en la serie leucocitaria. Hallamos el recuento total y el recuento diferencial leucocitario o fórmula leucocitaria.

Entre ellos tenemos los granulocitos neutrófilos, que se han desarrollado para defender al cuerpo de microorganismos patógenos, requiriendo la coordinación de tres actividades: quimiotáxis, fagocitosis y destrucción de los microorganismos. Es conocido, que las aftas bucales pueden estar asociadas a estados de leucemias y neutropenias. Scully y Porter en varios trabajos (51, 10, 27) afirman que pueden ser varias las causas de una neutropenia crónica, y las úlceras orales pueden ser la única manifestación de las mismas.

Los monocitos y macrófagos constituyen un sistema de células denominadas fagocitos mononucleares y junto con los neutrófilos intervienen en la defensa frente a los microorganismos patógenos. Muchas de las funciones de estas células dependen de los receptores de superficie para las distintas subclases de IgG, así como, de los poderes fagocíticos.

Los eosinófilos, cuyas funciones principales son: la defensa frente a ciertos parásitos multicelulares, y función antiinflamatoria en las enfermedades mediadas por la unión antígeno anticuerpo. Es bien conocida la eosinofilia que acompaña a la infestación por ciertos parásitos y la que acompaña a enfermedades atópicas asociadas con unos niveles incrementados de IgE sérica.

El recuento leucocitario total fue en la mayoría de nuestros pacientes normal, existiendo en un 19% un número disminuido de los mismos, valor que tendremos que compararlo en el apartado siguiente con el grupo control para valorar su significado.

En la fórmula leucocitaria o recuento diferencial leucocitario nos llamó la atención que para los neutrófilos un 13% de nuestros pacientes los presentaron disminuidos, mientras que los monocitos un 39% presentaron valores aumentados y para los eosinófilos un 24%. Estos valores tendremos que compararlos en el apartado siguiente con los de sujetos controles, sin alteraciones mucosas, para hablar o no de alteraciones propias de los pacientes con aftas orales.

Seguidamente valoramos la velocidad de sedimentación globular conociendo sus limitaciones. La VSG se modifica siempre que existe un desequilibrio humoral que afecte a las proteínas plasmáticas, acelerándose cuando aumenta la proporción de fibrinógeno o globulinas. En nuestro estudio observamos que un 40,6% de nuestros pacientes la presentaron aumentada.

Al determinar las proteínas totales en el plasma de nuestros pacientes las hallamos en un 16,7% aumentadas. Interesa,

además de la proteinemia total, conocer el estado de las distintas fracciones o proteinograma. Estudiando cada una de las cinco regiones en que se han fraccionado las proteínas, observamos que la región gamma que comprende a las inmunoglobulinas la hallamos disminuida en un 34% de nuestros pacientes, y solamente un 2% la presentaron aumentada, no siendo por lo tanto la causa de dicho aumento de la VSG, ni de la proteinemia total.

Pasamos a la cuantificación de las distintas inmunoglobulinas y tenemos que destacar los trabajos realizados por Lehner en 1969 donde, estudiando las inmunoglobulinas séricas por métodos inmunoquímicos, halló un aumento en la concentración de la IgA y de la IgG sobre todo en las aftas de tipo mayor, alcanzando significación estadística, obteniendo valores normales para la IgM. Concluye que la EAR, al igual que las enfermedades autoinmunes, están asociadas a anormalidades difusas en las inmunoglobulinas.

Si embargo los trabajos de Brody y Silverman detectaron una disminución en la IgA sérica (137).

Hannah Ben-Aryeh (134), coincidiendo con nuestro trabajo, encuentra ambas inmunoglobulinas dentro de los límites normales. Al igual que Bagg que obtiene valores normales en la concentración sérica de las IgG, IgA e IgM (141).

Scully en 1983 (139) estudia la concentración sérica de IgE e IgD hallando un aumento de ambas en suero, pero no encuentra un papel definido de este aumento en la patogenia de la enfermedad, afirmando que estos cambios en suero pueden ser debidos simplemente a un epifenómeno.

Posteriormente Porter y Scully en 1992 (142), basándose en que estas lesiones aftosas son también escritas en varias inmunodeficiencias, estudian las posibles disminuciones en la concentración de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) en los pacientes con EAR tipo menor, no hallando anormalidades significativas de este tipo.

La β 2-microglobulina estudiada por Scully en 1982 (140) aparece aumentada, según este autor, en la EAR y en el

síndrome de Behçet con respecto a los grupos controles, afirmando que este aumento es de significación incierta en la inmunopatogénesis de la EAR y simplemente podría representar una respuesta inespecífica en la fase aguda.

El estudio de las distintas inmunoglobulinas en suero de nuestros pacientes no reflejó variaciones importantes de las mismas. Incluyó la IgG, la IgA y la IgM, en la única de las tres que hallamos valores más alterados es en el aumento de la IgA. También se determinó sin hallar variaciones significativas la B2-microglobulina.

La deficiencia de la concentración sérica de cinc, observada por algunos autores como Merchant en 1977, Wang 1986 y Endre en 1991 en los pacientes con EAR, no la hemos podido confirmar en este trabajo. Por lo tanto, tampoco hemos administrado tratamiento substitutivo en nuestros pacientes, pese a que algunos autores preconizan su administración empírica. Por contra, está el trabajo de Wray en 1982, donde no se halla mejoría tras su estudio a doble ciego.

Otro de los estudios realizados en estos pacientes ha sido la determinación de factores del complemento. Se aplica el término genérico de complemento a un grupo de 18 proteínas que habitualmente se encuentran en el plasma en forma de precursores inactivos, pero que se activan durante la inflamación inducida inmunológicamente.

Es aceptado que las alteraciones en los niveles séricos de complemento son vistas y tomadas como criterio de actividad de los anticuerpos humorales en las enfermedades autoinmunes. Por esto se pensó para valorar dicha actividad en los pacientes con EAR la determinación de su concentración sanguínea, hallando resultados contradictorios según los distintos autores.

Así Lehner en 1979 (138) determina el C3 por medio de nefelometría por láser, y afirma que este aumento es mayor en los pacientes con aftas tipo mayor que en los de tipo menor, y en el SB lo relaciona con la difusión multifocal de la enfermedad. Kayavis

en 1987 (153) también obtiene un aumento en la concentración sérica de C3 y C4.

En el estudio de los factores del complemento C3 y C4 en nuestros pacientes, no hallamos variaciones importantes en las concentraciones de los mismos. Al igual que Palmqvist (152), quien atribuye esta ausencia de variaciones en el tipo de aftas de sus pacientes que fueron menores, apuntando que es posible que estos resultados variaran si sus pacientes tuvieran aftas mayores o SB, nosotros esto no lo podemos apoyar ya que hallamos más aumentada la concentración sérica de las mismas en las aftas menores que en las mayores, quizás debido al poco número de pacientes que incluimos en este último grupo. Niveles altos de complemento hemolítico total, y concentraciones de C9 han sido halladas también en pacientes con síndrome de Behçet, Kayavis (153), Adinolfi (154), Lehner (155).

En el estudio de las manifestaciones analíticas del estado inflamatorio sistémico (en respuesta a la infección o lesión tisular), que suelen denominarse reactantes de fase aguda, destacan la velocidad de sedimentación eritrocitaria muy elevada, la proteína C reactiva (PCR) positiva, la leucocitosis, y un aumento del nivel de complemento hemolítico total y del componente C3, así como de las globulinas alfa 2 y de las globulinas gamma. Las proteínas de la fase aguda son por lo tanto un grupo de proteínas plasmáticas las cuales aumentan en concentración en la fase aguda de una gran variedad de reacciones inflamatorias.

En nuestro estudio, como hemos visto, hallamos un aumento de la VSG, sin embargo no obtuvimos ni leucocitosis ni aumento del complemento, ni de las gammaglobulinas y alfa 2 globulinas. Nos queda por determinar la PCR en nuestros pacientes con EAR. Consultando con los trabajos realizados sobre el tema hallamos que Lehner y Adinolfi (154), al realizar un estudio de las proteínas de la fase aguda en estos pacientes, mostraron aumentada la PCR en los que padecían el síndrome de Behçet.

En nuestros pacientes, todos ellos con una EAR sin manifestaciones extraorales del síndrome de Behçet, presentaron, la

mayoría de ellos negatividad para esta proteína en el 88%. También tenemos que destacar que son pacientes en su mayoría con aftas tipo menor y estudios previos realizados en animales sugieren que en aumento de las concentraciones de las proteínas de la fase aguda esta relacionado con la severidad de la lesión, pero en nuestra muestra en las aftas mayores y herpetiformes no hallamos ninguna positividad para esta proteína.

Junto con la PCR también se determinó el factor reumatoide y la antiestreptolisina, para descartar la presencia de afectación articular tanto clínica como subclínica que nos harían sospechar manifestaciones extraorales pensando en un síndrome de Behçet, dando las dos pruebas positivas solamente un 8% de nuestros pacientes, frente al 92% que salieron negativas, positividad que compararemos en el siguiente apartado con el grupo control.

Por último y dentro del estudio inmunológico se determinaron una serie de autoanticuerpos circulantes como son los Ac- antinucleares, Ac-antiDNA y Ac-anti-músculo liso, con el objeto de determinar y cuantificar la presencia de daño tisular por una reacción autoinmune. Es conocido que las enfermedades autoinmunes pueden dividirse en dos grupos según sean específicas o no órgano específicas.

Para los antinucleares obtuvimos que un 20% de nuestros pacientes dieron positivos y los restantes 80% negativos. Los anticuerpos antinucleares son autoanticuerpos circulantes que tienen la capacidad de reaccionar con los antígenos nucleares de los tejidos del paciente. Existen anticuerpos antinucleares de diferentes especificidad y el suero del enfermo puede contener uno solo o varios a la vez. Uno de los más importantes anticuerpos antinucleares son los antiDNA. En nuestro estudio solamente un paciente presentó elevación de los autoanticuerpos antiDNA.

Y por último en la determinación de los anti-músculo liso hallamos que más de la mitad de nuestros pacientes fueron positivos al mismo 52% frente al 48% negativos. Son anticuerpos de naturaleza IgG e IgM que reaccionan con la actina F del músculo liso o del esquelético. Tenemos que tener en cuenta en este estudio los

falsos positivos que pueden ocurrir. En este sentido, es importante conocer el carácter de los diferentes anticuerpos histoespecíficos de la población sana, hallando que la mayor frecuencia fueron para los anticuerpos antimicrosomales tiroideos (6,6%), los anticélulas parietales (4,9%), los antinucleares (3,5%), el factor reumatoide (3,3%), y los anti-músculo liso (3,3%). Los tres primeros eran más frecuentes en las mujeres que en los varones. Lo más interesante es que varios de estos anticuerpos, entre ellos los antinucleares y anti-músculo liso, parecen ser persistentes y duran 6 o más años. La determinación de estos autoanticuerpos circulantes en los pacientes con EAR no la hemos hallado descrita en la literatura que hemos revisado.

Protocolo evolutivo.

Cuando valoramos la evolución de nuestros pacientes hallamos que el 57,6% mantuvieron el mismo patrón en un periodo de 5 años, el 36,6% variaron en este periodo las características clínicas de sus lesiones, o bien mejorando la sintomatología por disminuir el tamaño de las lesiones, o disminuir las recurrencias, o bien empeorando en cualquiera de estos dos parámetros. Y solamente un 5,6% de nuestros paciente evolucionaron hacia la curación completa, coincidiendo con algunos trabajos que publican que es una enfermedad autolimitada en el tiempo (2, 5, 7).

Observando estos resultados vemos que más de la mitad de los pacientes (57,6%) no variaron el patrón clínico inicial que presentaron en la primera visita. Entre ellos no hallamos ninguna característica clínica relevante de esta evolución.

Los pacientes que evolucionaron remitiendo completamente sus aftas, presentaron en un 75% aftas de tipo menor y un 25% tipo herpetiforme, no teniendo ningún paciente aftas de tipo mayor. Y con respecto a las recurrencias todos ellos presentaron periodos de remisión en el curso de su enfermedad, por lo tanto pertenecían al grupo 1, observamos así que se trata del patrón clínico menos severo.

Por último, los que cambiaron de patrón vemos que la mayoría de ellos habían mejorado en sus lesiones (21 pacientes, 80,77%), frente a los que habían empeorado (5 pacientes, 19,23%). Y de los que mejoraron, la mayoría de ellos lo relacionaban con la toma de medicación para las aftas. Observamos por lo tanto, que la evolución natural de la enfermedad es hacia la mejoría antes que hacia el empeoramiento con el paso del tiempo.

II- Discusión de la comparación analítica entre el grupo de aftas y el grupo control.

Para saber, si las alteraciones analíticas halladas en los pacientes con aftas eran características de los mismos, tuvimos que compararlas previamente con un grupo control de pacientes sanos, obteniendo los siguientes resultados.

Las determinaciones de la glucemia, ácido úrico, urea creatinina, colesterol, bilirrubina total y bilirrubina directa fueron semejantes en ambos grupos. La única, que sin significación estadística, nos llamó la atención fue una ligera elevación de la glucemia basal en los pacientes con aftas (18,8%) en comparación con el grupo control (8,9%). Esta hiperglucemia no ha sido descrita en ningún estudio previo como característica de los pacientes con aftas recurrentes y no creemos que tenga ningún significado, más bien parece un hallazgo casual.

Al realizar el estudio del hierro comparamos primero el hierro circulante iónico, observando que existía una sideropenia más marcada en los pacientes con aftas (39,7%) en comparación con el grupo control (18,8%), hallando diferencias estadísticamente significativas, con una $p=0,01$, siendo por lo tanto esta una de las alteraciones característica observada en este trabajo de los pacientes con EAR.

La transferrina, como hemos comentado, la hallamos normal en casi todos los pacientes con aftas al igual que en el grupo

control. Al determinar su índice de saturación, existía una ligera disminución más acusada en los pacientes con aftas (20%) en comparación con el grupo control (11%), sin llegar a tener significación estadística, pero siendo un poco reflejo, del déficit de hierro hallado en estos pacientes.

La determinación de la ferritina en ambos grupos si que marcaron diferencias estadísticamente significativas, ya que los depósitos de hierro en el grupo de aftas estaban más disminuidos (33,9%) que con respecto al grupo control (16,4%) hallando una $p=0,03$. Como hemos comentado anteriormente, lo primero que disminuye en estas deficiencia latente de hierro son sus depósitos en un intento de compensarlo, cosa que no ocurre con tanta frecuencia en el grupo control.

Al estudiar la presencia de anemia en ambos grupos hallamos que en los pacientes con aftas los hematíes, la hemoglobina y el hematocrito estaban más disminuidos que en el grupo control, sin hallar diferencias estadísticamente significativas, con una $p=1$. Determinando, que así como habíamos cifrado en un 15% los pacientes con aftas que presentaban anemia, al estudiar el grupo control la ciframos en un 4%. Por lo tanto, aunque sin significación estadística, en nuestro trabajo este grupo de pacientes con anemia fue superior al de estudios previos y al de la población general.

El VCM y la CHCM aumentada de los pacientes con aftas que sería un índice de otra de las alteraciones descritas en ellos, que es la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 o de ácido fólico, hallamos en nuestro estudio que estaban ambos parámetros más aumentados en el grupo control (> VCM 38%, > CHCM 33%), que en el grupo de aftas (> VCM 15%, > CHCM 19%). Sin embargo las deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico eran ligeramente mayores en el grupo con aftas (< ac. fólico 9%, < vitB12 7%) que en el control (< ac. fólico 2%, < vit. B12 2%). Por lo tanto, como hemos apuntado en el apartado anterior, el estudio morfológico de los hematíes en pacientes con EAR no es un indicativo fiel de las

deficiencias de ácido fólico y vitamina B12, siendo aconsejable, si es posible, la determinación en laboratorio de ambos parámetros, por poder existir una deficiencia latente que se beneficiaría del tratamiento substitutivo.

El estudio leucocitario y linfocitario fue semejante en ambos grupos. El recuento leucocitario bajo (19%) de los pacientes con aftas que habíamos observado en el apartado anterior disminuyó su importancia al compararlo al compararlo con el grupo control (14%). La disminución de los neutrófilos la hallamos ligeramente superior en los pacientes con aftas (13,4%), que en los controles (1,8%) sin hallar diferencias estadísticamente significativas, pero coincidiendo con los trabajos de Scully y Porter, quienes afirman, que muchas veces las neutropenias de distinta índole cursan clínicamente con úlceras orales (10, 27).

Sin embargo en la elevación de los monocitos y eosinófilos si que hallamos diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos observando para los monocitos una $p=0,001$ y para los eosinófilos una $p=0,01$. Por lo tanto nuestros pacientes tuvieron un aumento de las cifras de laboratorio para ambos parámetros, no encontrado en los estudios previos realizados sobre el tema.

La frecuencia de la velocidad de sedimentación aumentada que habíamos determinado en nuestros pacientes (en un 41%) no lo hallamos en el grupo control (12%), existiendo en la comparación de ambos una $p=0,002$, por lo tanto, aunque sin olvidarnos de su inespecificidad, vuelve a ser un dato más de los pacientes con EAR, y pensamos, como en estudios previos sobre el tema (154,155) que puede ser una manifestación analítica de un estado inflamatorio.

También hallamos las proteínas totales aumentadas en el grupo control (7,3%), aunque en menor proporción que en los pacientes con aftas (16,7%). Sobre todo a expensas de la fracción beta, pero sin diferencias estadísticas. Esta región comprende la

transferrina, el plasminógeno, componentes del complemento y la lipoproteína B.

La fracción gamma, que incluye a las inmunoglobulinas, estaba disminuida en los pacientes con aftas (34%), aunque la hallamos más disminuida en el grupo control (59%), no constituyendo por lo tanto una alteración característica de nuestros pacientes.

Al igual que el estudio de los pacientes con aftas, en el grupo control, las distintas inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, la β 2-microglobulina y las fracciones del complemento fueron hallados sin variaciones importantes, pero seguimos afirmando que aunque sin significación estadística, es el aumento de la IgA en los pacientes con aftas (9%) el que hallamos más destacado al compararlo con el grupo control (4%), y la ausencia total de aumento de la β 2 microglobulina y la fracción C3 del complemento en el grupo control frente al 3% observado en el grupo de aftas.

El cinc que estaba aumentado en los pacientes con aftas (13,6%), no lo hallamos aumentado en los controles, pero la comparación no fue significativa estadísticamente, además los estudios previos sobre el tema hablan de una disminución en la concentración de estos pacientes, disminución que no hemos podido constatar en este trabajo. No obtenemos lo mismo para el cobre donde su aumento (28,3%) sí que marcó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (2,5%) con una $p=0,004$, observando por lo tanto un dato más en nuestros pacientes con aftas no descrito en la literatura que hemos revisado..

Los valores de la proteína C reactiva, el factor reumatoide y la antiestreptolisina en ambos grupos fueron semejantes por lo que su comparación no aportó ningún dato.

En el estudio de los autoanticuerpos hallamos que para los antinucleares existían diferencias entre la positividades de ambos grupos, siendo mayor en el grupo de pacientes con EAR (20%, frente a un 9%), pero sin llegar a obtener diferencias

estadísticamente significativas. Sin embargo, si que hallamos diferencias significativas en la comparación de las positivities para los autoanticuerpos anti-músculo liso, con una $p=0,004$, siendo estos más altos en los pacientes con aftas (52%, frente a 23%), observándolo en nuestro estudio, como otra alteración más de este grupo de pacientes y no descrita tampoco en la literatura revisada previamente.

III- Discusión del estudio analítico de los pacientes con ERR.

1- Según la evolución de los pacientes.

Vamos a estudiar los datos más destacados de la valoración analítica según los distintos patrones de evolución, observando si existe alguna característica clínica o dato de laboratorio propio de algún patrón.

Hacia la curación.

Debido al poco número de pacientes recogidos que evolucionaron hacia la curación, un 5% del total de nuestro estudio, tenemos que tener en cuenta la limitación de estos resultados.

Como hemos comentado en el apartado anterior, las características clínicas de este grupo de pacientes se corresponden con las menos severas. Dentro de la analítica, nos fijamos en los parámetros más alterados del grupo de aftas. Así hallamos el hierro disminuido en un 25%. La transferrina y su índice de saturación fue normal en todos ellos. Y la ferritina disminuida en un 50%. Por lo tanto vemos, que el déficit de hierro también existe en los pacientes que evolucionaron hacia la curación, siendo un déficit latente, no

existiendo en ninguno de ellos anemia. Al igual que la hematología, los autoanticuerpos también fueron positivos en este grupo de pacientes, sobre todo los Ac-anti-músculo liso (100%).

Manteniendo el mismo patrón.

La media de edad de estos pacientes fue de 33 años, es decir menor que los que evolucionaron hacia la curación cuya media fue de 46 años, y de los que cambiaron de patrón clínico, casi todos ellos hacia la mejoría, que tenían una media de 40 años.

Las características clínicas de estos pacientes no se definieron por un patrón determinado, que nos pudiera predecir esta evolución.

Entre los datos de laboratorio tampoco hallamos unos valores característicos para esta evolución. Observamos una deficiencia de hierro marcada sobre todo por la sideropenia y por niveles bajos de ferritina representando cada una de estas deficiencias un 42% y anemia en un 20% de los pacientes de este grupo, por lo que observamos prácticamente las mismas características que en el total de los pacientes con aftas. Los valores de ácido fólico y de vitamina B12 estaban disminuidos en un 8,6% de estos pacientes, sin representar ningún dato característico de esta evolución. En la fórmula leucocitaria, destacó el aumento de los monocitos en un 35% y de los eosinófilos en un 20% de los pacientes.

En este grupo de pacientes hallamos aumentada la velocidad de sedimentación globular en un 44% de los mismo. En el estudio de los autoanticuerpos, los anti-músculo liso fueron positivos en un 50% de estos pacientes. Todas estas alteraciones las hallamos en la misma proporción que cuando valoramos el total de los pacientes con aftas, sin dividirlos en grupos de evolución, por lo tanto, como hemos comentado, no son parámetros característicos de esta evolución.

Cambiando de patrón clínico.

Como hemos mencionado anteriormente, la media de edad de estos pacientes fue del 40 años, hallándose por lo tanto entre las dos evoluciones anteriores, siendo la mitad de los mismos varones y la otra mitad mujeres.

Hallamos una menor deficiencia férrica que en el grupo anterior, y menor también que el total de los pacientes con aftas, observando una sideropenia de 37% con niveles de ferritina del 14%, el índice de saturación estaba disminuido en el 17,4% de los pacientes y existía anemia en un 8% de los mismos.

Sin embargo no observamos diferencias con los grupos anteriores ni con el total de las aftas en la disminución del ácido fólico (9%), sin existir en ningún paciente de este grupo déficit de vitamina B12.

En la fórmula leucocitaria hallamos un aumento de los monocitos de un 46%, y de los eosinófilos de un 25% de estos pacientes, ligeramente más aumentados que en el total de las aftas (39%, y un 24% respectivamente). La velocidad de sedimentación globular estaba alterada en un 39% experimentando un aumento de la misma, igual que el grupo total de pacientes. Y la determinación en este grupo de pacientes de positividades para los autoanticuerpos anti-músculo liso fue de 47%, ligeramente menor que en el total de los pacientes.

Resumiendo observamos que dividiendo a los pacientes por evolución no existen, en los distintos grupos, unas alteraciones de laboratorio más destacadas que en el grupo total de pacientes.

Comparación entre los distintos patrones de evolución.

Debido a los pocos pacientes que evolucionaron hacia la curación completa no los incluimos en este apartado. Compararemos

los grupos que mantuvieron el patrón y los que cambiaron el mismo.

La media de edad, como mencionamos anteriormente, fue mayor en los que cambiaron de patrón clínico 41 años, frente a los 34 años de los que no cambiaron.

El sexo fue, en los que no experimentaron cambio de patrón predominantemente femenino con un 78%, mientras que los que cambiaron el 50% de los mismos fueron mujeres. Aquí obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con $p=0,01$.

La menstruación como factor desencadenante de las aftas fue relatada en el 17% de las mujeres que no cambiaron frente al 27% de los que evolucionaron hacia el cambio de patrón clínico. Obtuvimos para este valor una $p=0,02$. Por lo tanto, aunque existió una menor proporción de mujeres en este grupo, estas relacionaban con mayor frecuencia sus brotes con la menstruación, sin embargo no creemos que este dato tenga mucha repercusión en la evolución de estos pacientes, más bien puede ser un hallazgo casual.

No existió ningún parámetro clínico característico de una de las dos evoluciones.

Entre los datos de laboratorio, como hemos comentado anteriormente, observamos una mayor deficiencia de hierro en los pacientes con la evolución sin cambio de patrón, expresada en todos sus parámetros: hierro (43%, frente a los 37% de los que cambiaron de patrón), transferrina (8%, frente al 4%), IST (23% y un 17%), ferritina (45% y un 14%). Aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas. La presencia de anemia también fue mayor en los que no variaron su patrón clínico, ya que existió en un 20% de los mismos, frente al 8% de los que variaron su patrón clínico. Aquí tampoco existió significación estadística en la comparación, pero pudiera ser debido, a que fundamentalmente los

que cambiaron su patrón lo hicieron hacia una mejoría, mejorando también sus parámetros de laboratorio.

El estudio comparativo de las inmunoglobulinas nos dio diferencias para la IgA, estando más aumentada (20%) en los pacientes que cambiaron de patrón, que en los que lo mantuvieron igual (3%), con una $p=0.05$.

La velocidad de sedimentación globular, también la hallamos más aumentada en los pacientes que cambiaron de patrón clínico (33%), que en los que no cambiaron (5%), con una $p=0.04$.

El aumento de monocitos y eosinófilos que habíamos hallado en los pacientes con aftas lo observamos más marcado en los que cambiaron de patrón (45% y un 25% respectivamente) que en los que no cambiaron (35% y un 22%), aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas.

La positividad para el factor reumatoide fue mayor en los que cambiaron también (17%) que en los que no cambiaron (3%), obteniendo una $p=0.04$.

Por lo tanto, al estudiar los distintos parámetros relacionados con la participación inmunológica de las aftas, no hallamos los mismos resultados que con el estudio de hierro, ya que el grupo del cambio, aunque sea en la mayoría hacia una mejoría, no normaliza las alteraciones de estos valores.

Podemos concluir apuntando que conforme avanzamos en edad, las características de las lesiones clínicas van variando, la mayoría de ellas hacia la mejoría, pero que no vamos a hallar un patrón clínico determinado que pueda predecir el tipo de evolución que van a seguir estos pacientes.

2- Según los patrones clínicos.

Con respecto al tamaño.

aftas menores

La edad media de los pacientes de este grupo fue de 38 años, coincidiendo por lo tanto con los trabajos de Bagán y col. en 1991, siendo este el grupo clínico el de mayor edad, aunque sin obtener diferencias significativas. Fue más numeroso el sexo femenino con un 72%.

No existió ningún factor desencadenante relevante en este grupo de pacientes.

En las características clínicas predominaron los rasgos menos agresivos como: brotes intermitentes en un 60% de los pacientes, una media de menos de tres lesiones por brote en un 72%, y participación predominantemente de mucosa de revestimiento en un 73% de los pacientes. La mayoría iniciaron sus lesiones cuando tenían menos de veinte años (60%), y la mayoría evolucionó manteniendo el mismo patrón clínico (57%).

Es decir, coincidiendo con el trabajo de Bagán y col. de 1991 son el grupo de pacientes con menor tasa de recurrencias, menor número de lesiones y ellos apuntan que menor duración de las mismas, pero en este trabajo hemos obtenido una duración de las lesiones menor que en las aftas mayores, pero mayor que en las herpetiformes.

Entre los datos de laboratorio analizamos su estudio férrico hallando que los valores más llamativos los teníamos en la disminución del hierro libre (39%), y de su depósito, la ferritina (28%). Existió anemia en un 16% de los pacientes, estos datos vienen a coincidir con los del grupo total de aftas, sin embargo las deficiencias de ácido fólico y vitamina B12 fueron un poco menores (6% y 4% respectivamente).

La velocidad de sedimentación globular la hallamos aumentada en un 44% de los pacientes de este grupo. Un 34% presentaron aumento de los monocitos, y un 25% de los eosinófilos.

Hallamos positividad para la proteína C reactiva en un 15% de los pacientes. Para el factor reumatoide en un 9%. Y la antiestreptolisina en un 10%.

Los autoanticuerpos circulantes anti-músculo liso fueron los que más se positivizaron ya que un 50% de los pacientes de este grupo los presentaron.

Todos estos datos vuelven a venir a coincidir con los del grupo general de aftas, descartando por lo tanto que sean característicos de los pacientes con aftas menores.

Aftas mayores.

En nuestro estudio en este grupo se incluyeron muy pocos pacientes del total de la muestra (7 pacientes), por lo tanto sus porcentajes pueden no ser representativos.

La edad media de estos pacientes fue menor que la del grupo anterior, ya que fue de 33 años, y al contrario que en las aftas menores predominó el sexo masculino (71%).

No existieron tampoco ningún factor desencadenante de los brotes claramente manifiesto.

Las características clínicas fueron un poco más agresivas que en el grupo anterior ya que predominó la presencia ininterrumpida de lesiones (71%), la duración de las mismas superó la semana en todos los pacientes y existió una mayor participación de mucosa queratinizada (57%). Al igual que en el grupo anterior, la mayoría iniciaron sus lesiones cuando tenían menos de veinte años (71%), y en su evolución tendieron a mantener el mismo patrón clínico (57%).

Aquí también coincidimos con el estudio clínico de Bagán y col. de 1991 que apuntan que este grupo de pacientes son los que mayor tasa de recurrencias presentan, los que mayor duración tienen de sus lesiones y en ellos en número de lesiones fue mayor que en las aftas menores, pero menor que en las herpetiformes.

El estudio férrico de estos pacientes nos dio valores ligeramente más bajos que en los pacientes con aftas menores,

sobre todo en la sideropenia presentándola un 43% de los pacientes, y la ferritina disminuida en un 33%. Sin embargo, tuvieron anemia un menor porcentaje de pacientes 14%, existiendo por lo tanto una mayor deficiencia latente de hierro.

La VSG la hallamos aumentada en un 29% de estos pacientes y en la fórmula leucocitaria resaltó el aumento de los monocitos en un 57% y de los eosinófilos en un 14%. En estos valores no hallamos ningún dato característico para estos pacientes con aftas mayores, solo nos llama la atención un mayor aumento de los monocitos con respecto al grupo total de aftas.

Aftas herpetiformes.

Al igual que las aftas mayores, en este grupo, debido al poco número de pacientes incluidos en el, los resultados pueden no ser representativos.

La media de edad fue la más baja de los tres, hallándola en los 28 años. Aunque la edad de inicio de las lesiones según los trabajos de Lehner, Scully y Bagán (3, 10, 5) es más alta que en los otros grupos. En nuestro estudio todos los pacientes fueron mujeres.

No existió ningún factor desencadenante claramente manifiesto.

Y las características clínicas se correspondieron con las de las aftas herpetiformes, existiendo más de tres lesiones por brote, y presentando una mayor participación de mucosa queratinizada. La mayoría de los pacientes de este grupo evolucionó manteniendo el mismo patrón clínico (75%).

Coincidimos con el estudio clínico de Bagán y col en 1991. en que las recurrencias fueron mayores que en las aftas menores, pero menores que en las mayores. Fue el grupo que mayor número de lesiones por brote presenta y en nuestro estudio menor duración de las lesiones.

En el estudio de laboratorio la valoración sérica nos presentó cifras disminuidas sobre todo para la sideremia (50%) y para la ferritina (100%). la hemoglobina baja la obtuvimos en un paciente (25%). De los tres grupos clínicos de pacientes son los que presentan un estudio sérico más bajo, aunque por el bajo número de pacientes incluidos en este grupo, pueden no tener significación.

La VSG la hallamos normal en todos los pacientes, a diferencia de los otros dos grupos clínicos.

Existió una elevación de los monocitos en un 75% de los mismos, aunque en este grupo los eosinófilos solo estuvieron elevados en un 25% de los pacientes. El estudio de los autoanticuerpos anti-músculo liso dio positivo en un 67% de los pacientes. Estos tres parámetros los hallamos más altos que en los otros grupos clínicos, aunque igualmente, por el bajo número de pacientes, no creemos que tenga ningún significado.

Según las recurrencias.

Recordemos que en el **grupo 1** incluimos a los pacientes que en el curso de su enfermedad alternaban brotes con periodos de remisión, y en el **grupo 2** a los que presentaban lesiones de manera continua.

La edad media de estos pacientes fue mayor en los del grupo 1 con una media de 40 años, frente a la del grupo 2 con una media de 29 años. Observamos, coincidiendo con los apartados anteriores, que conforme avanzamos en edad, la gravedad de las lesiones va disminuyendo, ya sea mejorando unas características u otras.

Predominó el sexo femenino en ambos grupos de pacientes, siendo un poco más marcado en el grupo 1 (75%) que en el grupo 2 (61%).

No existió un factor desencadenante característico en ninguno de los dos grupos. Las características clínicas fueron muy semejantes, con la excepción del tamaño de las lesiones, ya que en las del grupo 1 predominaron las aftas menores en un 90%, existiendo solamente un 5% para las mayores, y otro 5% para las herpetiformes. En el del grupo 2 también predominó las aftas menores, pero incluyó un mayor porcentaje de pacientes con aftas mayores (16%) y con aftas herpetiformes (7%), por lo tanto aquí la participación de mucosa masticatoria fue también mayor (52%), que en los del grupo 1 (17%). Resumiendo, vemos que la presencia de brotes continuos en estos pacientes se acompaña también con una mayor agresividad en los tipos clínicos.

Al valorar la evolución de estos pacientes observamos que todos los pacientes que evolucionaron hacia la curación pertenecían al grupo 1.

En el estudio de Bagán y col. donde se propone esta clasificación por recurrencias, no se observan diferencias clínicas con significación estadística entre los diferentes grupos.

En el estudio de laboratorio de estos pacientes hallamos una valoración semejante para la sideropenia con cifras de un 40% y 37% para el grupo 1 y el grupo 2 respectivamente, sin embargo para la ferritina existía un mayor porcentaje de pacientes que la presentaron disminuida en el grupo 2 (40%) que en el 1 (27%). Lo mismo que la existencia de anemia que fue superior en el grupo 2 (23%) que en el 1 (19%). Coincidiendo una mayor deficiencia férrica con una mayor presencia de aftas en los pacientes.

El estudio de la fórmula leucocitaria fue muy semejante en ambos grupos. Pero en la valoración de la VSG fue mayor el aumento en los pacientes del grupo 1 (50%) que en los del grupo 2 (29%). La serología reumática, al igual que los autoanticuerpos no nos dio un patrón característico de ninguno de estos grupo. Los autoanticuerpos anti-músculo liso que fueron los que salieron con mayor frecuencia aumentados en los pacientes con aftas los hallamos positivos en un 60% del grupo 1, y en un 41% del grupo 2.

Por lo tanto observamos que estos valores no siguen ningún patrón característico con respecto al número de brotes.

3- Resultado descriptivo de los datos más significativos del grupo total de aftas.

Dentro de este apartado destacamos que al valorar la localización de las lesiones, hallamos que la afectación exclusiva de las mucosas de revestimiento la presentaban los patrones clínicos menos agresivos, tanto según el tamaño, el 91,7% eran tipo menor, como según las recurrencias, el 68,8% pertenecían a los pacientes con brotes de lesiones de manera intermitente.

Cuando la afectación abarcaba también a la mucosa masticatoria, los patrones clínicos eran más agresivos, ya teníamos una participación del 17,4% de aftas tipo mayor y un 13% de aftas herpetiformes y en cuanto a las recurrencias una del 69,6% de brotes continuos sin periodos libres de lesiones.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Tras el estudio clínico y de laboratorio de 71 pacientes con aftas y su comparación con un grupo de referencia de 56 individuos sanos llegamos a las siguientes conclusiones:

1ª Más de la tercera parte de nuestros pacientes con aftas, presentaron una deficiencia de hierro determinada por la disminución del hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina. Asimismo hallamos disminuciones de la vitamina B12 y del ácido fólico pero en unos porcentajes más bajos.

2ª En el estudio inmunológico en sangre periférica lo más significativo fue la detección de marcadores de actividad autoinmune, manifestados por la elevación en más de la mitad de los casos de los autoanticuerpos anti-músculo liso.

3ª En la evolución general de nuestros pacientes, tras cinco años de seguimiento, el porcentaje de curación fue muy escaso, manteniendo la mayoría el mismo patrón clínico que al principio, y el resto de los casos mejoraron en las características y agresividad de sus lesiones.

4ª Los pacientes con aftas menores, al compararlos con aquellos que las tenían del tipo mayor, presentaron una menor agresividad clínica manifestada por menor número de lesiones y de brotes de recurrencias, con predominio de la afectación en mucosa de revestimiento. Los niveles de hierro libre y ferritina también eran superiores a los de las aftas mayores, contrariamente a lo que sucedía con los autoanticuerpos anti-músculo liso cuyas

positividades eran más bajas en las aftas menores.

5ª Las ulceraciones herpetiformes recurrentes mostraron el mayor número de lesiones por brote, así como la mayor afectación de mucosa queratinizada en contraste con las aftas menores y mayores. Las cifras de ferritina eran las más bajas de las observadas en los tres tipos clínicos, ya que las hallamos disminuidas en la totalidad de los casos analizados.

6ª Al analizar comparativamente los pacientes con brotes intermitentes de lesiones con aquellos que mostraban separaciones de las mismas superiores al mes, hallamos que en el primer caso las aftas mayores y las ulceraciones herpetiformes recurrentes tenían una mayor prevalencia. Asimismo observamos que la ferritina estaba considerablemente más disminuida en aquellos pacientes con aftas continuas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Grinspan D. Enfermedades de la boca. Tomo II 1ª. ed. Buenos Aires: Ed. Mundi 1973.
- 2-Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth. A study of the natural history, aetiology, and treatment. *Quart J Med* 1957; 102: 235-249.
- 3-Lehner T. Autoimmunity in oral disease, with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc Roy Soc Med* 1968;61:515-524.
- 4- Cooke BED. Recurrent oral ulceration. *Br J Dermatol* 1969;81:159-161.
- 5-Bagán JV, Sanchis JM, Milián MA, Pañarrocha M, Silvestre J. Recurrent aphthous stomatitis: A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol* 1991;20:395-397.
- 6-Bagán JV, Vera F. eds. Estomatitis aftosa recidivante. Patología de la mucosa oral. Barcelona: Syntex Latino SA, 1989
- 7-Graykowsky E, Barile MF, Lee WB, Stanley HR. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects. *JADA* 1966;196:637-644.
- 8- Merchant VA, Molinari JA. Recurrent aphthous stomatitis and herpetiform ulcerations. *J Minch Dent Assoc* 1984;66:357-63.
- 9- Rennie JS, Reade PC, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1985;159:361-367.
- 10-Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989;18:21-27.

11- Gorling RJ, Goldman HM. Thoma Patología oral. Salvat editores, 1973: 734-772.

12-Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. Acta Odontol Scand 1985;43:121-125.

13-Ship II, Morris AL, Durocker RT, Burket LW. Recurrent Aphthous Ulceration and Recurrent Herpes Labialis in a professional school student population. Oral Surg Oral med Oral Pathol 1960;13:1191-1202.

14-Ship II, Morris AW, Durockcher RT, Burket LW. Recurrent Aphthous Ulceration and Recurrent Herpes Labialis in a professional school student population. Oral Surg Oral Med and Oral pathol 1960;13:1317- 1329.

15-Ship II, Morris AW, Durockcher RT, Burket LW. Recurrent Aphthous Ulceration and Recurrent Herpes Labialis in a professional school student population. Oral Surg Oral Med and Oral pathol 1960;13: 1438-1444.

16-Ship II, Morris AW, Durockcher RT, Burket LW. Recurrent Aphthous Ulceration and Recurrent Herpes Labialis in a professional school student population. Oral Surg Oral Med and Oral path 1961; 14: 30-39.

17-Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg 1972; 33:400-406.

18-Donatsky O. Epidemiologic study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. Community Dent Oral Epidemiol 1973;1: 37-40.

19-Axel T. A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population. Community Dent. Oral epidemiol 1975;3:143-145.

20-Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg* 1977;43: 532- 537.

21-Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community dent Oral Epidemol* 1988;16:58-60.

22-Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent Herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *CMA Journal* 1975;113:627-630.

23-Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community dent Oral Epidemol* 1976;4:160-164.

24- Lehner T. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunol* 1982;47:581-587.

25- Lehner T, batcherlor JR, et al. An immunogetic basis for the tissue involent in Behçet's syndrome. *Inmunology* 1979;37:895-99.

26- Rodrigo MA, Hernandez Vallejo G, Esparza G, Cerezo R, Bascones A. Revisión conceptual del síndrome de Behçet. Criterios diagnósticos y terapéuticos. *Avances en odontoestomatología* 1991;7:453-461.

27-Denman AM, Fialkow PJ, Pelton BK, Salo AC, Appleford DJ, Gilchrist C. Lymphocyte abnormalities in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1980;42:175-185.

28-Hersh SP, Grimes CD, Harrison W, Nonkin P. Behçet's syndrome And overlooked entity in otolaryngology. *Arc Otolaryngol* 1982;108:250-252.

29-International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.

30-Benezera D. Ocular manifestations of Behçet's disease. *J Oral Pathol* 1978;7:431-435.

31-Griffin CJ. An electron microscopic study on the etiopathogenesis of recurrent aphthous ulcers of the oral mucosa (the fine structure of mucosal lymphocytes, reticular or reticuloid cells, macrophages and basal epithelial cells). *Aust. Dent. j* 1982;27:176-88.

32-Fine RM. Behçet's syndrome and aphthosis. *Int J Dermatol* 1977;16:276.

33-Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M et al. Human leukocyte antigen in sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1988;124:1069-73.

34-Shafer WG, Maynard KM, Barnett ML, Charles ET. *Tratado de patología bucal*. Ed Interamericana, México 1986.

35-Lynch MA. *Medicina bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento*. 7TM Ed. México. Interamericana, 1986.

36-Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, Brown T. The MAGIC syndrome (Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol* 1990;126:940-944.

37-Prentice RL, Gatenby P, Dagleish A, Basten A. Relapsing polychondritis associated with recurrent oral ulceration. *J Rheumatol* 1984;11:559-561.

38-Guillet G, Courouge AM, Sommer ML, Taieb A, Massicot P, Maleville J. Aphtes et neutropénie chez l'enfant: a propos d'une observation d'aphtes géants paroxystique. *Ann Dermatol veneréol* 1984;3:479-482.

39-Scully C, MacFayden E, Campbell A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982;20:96-101.

40-Lange RD, Jones JB. Cyclic neutropenia. Review of clinical manifestations and management. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:363-367.

41-Charon J.A. Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. *J Oral Pathol* 1985;14:150-155.

42-Porter SR, Scully C, Standen GR. Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:178-80.

43-Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatrics* 1987;110:43-46.

44-MacPhail LA, Greenspan D, Greenpan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:283-8.

45-Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:116-20.

46-Barone R, Ficarra G, gaglioti D, Orsi A, Mazzotta F. Prevalence of oral lesions among HIV-infected intravenous drug abusers and other risk groups. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 1990;69:169-73.

47-Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, Newsome N, Klein RS. Major aphthous like ulcers in patients with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:69-72.

48-Basu MK, Asguith P, Thompdon RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *GUT* 1975;16:249-254.

49-Basu MK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:307-21.

50-Wray D. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, Folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;2:490-493.

51-Ferguson R, Basu MK, Asquit P, Cooke WT. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1975;1:11-13.

52-Halme L, Meurman JH, Laine P, Smitten KV, Syrjänen S, Lindqvist C et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 1993;76:175-81.

53-Hunter W. *lancet* 1900;221:296, 371.

54-Walker JEG. Aphthous ulceration and vitamin B12 deficiency. *Br J Oral Surg* 1973;11:165-170.

55-Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, Folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;2:490-493.

56-Hutcheon AW, Dagg JH, Manson DK, Wray D, Ferguson MM, Lucie NP. Clinical and haematological screening in recurrent aphthae. *Postgrad Med J* 1978;54:779-783.

57-Field EA, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. Clinical and hematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br. Dent J* 1987;163:19-22.

58-Challacombe SJ, Barkhan P, Lehner T. Hematological features and diferentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1978;15:37-48.

- 59-Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg* 1982; 54:517-20.
- 60-Tyldesley WR. Stomatitis and recurrent oral ulcerations a full blood screen necessary?. *Br J Oral Surg* 1983;21:27-30.
- 61-Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Pathol* 1983;12:290-299.
- 62-Roy S, Rogers III, Kathleen P, Hutton. Screening for haematic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Aust J Derm* 1986;27:98-103.
- 63-Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:41-4.
- 64-Palopoli J, Waxman J. Recurrent aphthous stomatitis and vitamin B12 deficiency. *Southern medical J*. 1990;83:475-477.
- 65-Nolan A, McIntosh WB, Lamey PJ. recurrent aphthous ulceration: vitamins B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:389-91.
- 66-Majorana A, Sapelli PL, Malagoli A, et al. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: the clinical and immunogenetic aspects. *Minerva Stomatol* 1992:33-40
- 67-Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *GUT* 1980;21:223-226.
- 68-Wray D. Gluten sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981;26:737-740.
- 69-Rose JD, Smith DM, Allan FG, Sircus W. Recurrent aphthous ulceration and jejunal biopsy. *Br Med J* 1978;1:1145.

70-Walker DM, Dolby AE, Mead J, Llewellyn J, Rhodes J. Effect of gluten-free diet on recurrent aphthous ulceration. *Br J Dermatol* 1980;103:111.

71-Wray d. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981;283:1569-70.

72-Merchant NE, Ferguson MM, Ali A, Hole DJ, Gillis CR. The detection of IgA-reticulin antibodies and their incidence in patients with recurrent aphthae. *J Oral Med* 1986; 41:31-34.

73-Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg* 1984;57:504-7.

74-Wright A, Fpryan, Sewillingham, Sholt, Acpage. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J* 1986;292:1237-1238.

75-Talavera F, Vaz J. Small-bowel changes in Recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987;34:36-37.

76-O' Farrelly C, O' Mahony C, Graeme-Cook F, Feighery C, McCartan B, weir D. Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:476-8.

77-Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main ANH, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:595-8.

78-Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-5.

79-Kutscher AH. Citric Acid sensitivity in recurrent ulcerative (aphthous) stomatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1958;29:438.

80-Wray D. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:388-394.

81-Spouge JD. Hipersensibilidad Y ear. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:412-421.

82-Wilson C. Food sensitivities, taste changes, aphthous ulcers and atopic symptoms in allergic disease. *Ann allergy* 1980;44:302-307.

83-Eversole LR. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:33-8.

84-Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, Sobel RE. Zinc sulfate supplementation for treatment of recurring oral ulcers. *South Med J* 1977; 70:599-61.

85-Endre L. Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:559-61.

86-Wray D. A double-blind trial of systemic zinc sulfate in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* May 1982;53:469-72.

87-Donatsky O. Cell-mediated and humoral immunity against oral streptococci, and adult human oral mucosa antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Scand Dent Res* 1978;86:25-34.

88-Francis TC, Oppenheim JJ. Impaired lymphocyte stimulation by some streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis and rheumatic heart disease. *clin Exp Immunol* 1970;6:573.

89-Greenspan JS, Shillitoe EJ. Microbial pathogenicity in oral soft tissue diseases. *J Dent Res* 1984;63:431-434.

90-Donatsky O. An immunoelectrophoretic analysis of the streptococcus sanguis and adult human oral mucosa antigen extracts used for immunological investigations of recurrent aphthous stomatitis. *Acta Path Microbiol Scand* 1980;88:219-225.

91-Lehner T. Recurrent Aphthous ulceration and autoimmunity. *Lancet* 1964;28:1154-1155.

92-Donatsky O, Dabelsteen E. An immunofluorescence study on the humoral immunity to adult human oral mucosa in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Allergol* 1974; 29: 308-309.

93-Dolby AE. The effect of lymphocytes from sufferers from recurrent aphthous ulceration upon colon cells in tissue culture. *GUT* 1972;13:387-389.

94-Martin K, Nelms DC, Macker BF, Peavy DL. Lymphoproliferative responses induced by streptococcal antigens in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;13:146-155.

95-Lehner T. Stimulation of Lymphocyte transformation by tissues homogenates in recurrent oral ulceration. *Immunology* 1967;13: 159-166.

96-Lehner T. Characterization of mucosal antibodies in recurrent aphthous ulceration and Behçet's syndrome. *Arch Oral Biol* 1969;14:843-853.

97-Lehner T, Sagibel RM. Fine structural findings in recurrent oral ulceration. *Br Dent J* 1966;15:454-456.

98-Shishido A, Yamanouchi K (1979). Virological studies on etiology of behçet's disease. In; Dilsen N, Konice M, Ovul C, 9eds) Behcet's disease. Proceedings, international symposium on behcet disease, Istanbul september 1977. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, 73.

99-Sallay k, Kulcsar G, Nasz I, Dan P, Geck P. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodont* 1973;4:712.

100-Pedersen A. Varicella zoster virus and recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 1989;27:1203.

101-Pedersen A, Hornsieth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varizela-zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:64-8.

102-Hook JJ. Possibility of viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Beçet's. *J Oral Pathol* 1978;7:353-364.

103-Eglin RP, Lehenr T, Subac-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patientes with Beçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;18:1356-60.

104-Ogawa H, Kazuyama Y, Hashiguchi K. Detection of herpes simplex virus , varizella zoster virus and cytomegalovirus in aphthous stomatitis. *Nippon Jibiinkoka gakkaihaiho* 1990;93:920.

105-Ship II, Brightman VJ, Laster LL. The patient with recurrent aphthous ulcers and the patient with recurrent herpes labialis: a study of two population samples. *JADA* 1967;75:645-653.

106-Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detestion of HSV-1 DNA in petient with Behcet's syndrome and in patient with recurrent oral ulcers by the polimerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39.

107-Donatsky O, Justesen T, Lind K, vestergaard FB. Microorganisms in recurrent aphthous ulceration. *Scnd J Dent Research* 1977;85:426.

108-Scully C. Are virus associated with aphthae and oral vesiculoerosive disorders?. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993; 31:173-177.

109-Valdes R, Esguep A, Quinteros I, Suarez M. Ulceración recurrente oral; es de etiología viral?. Avances en odontoestomatología 1986;2:197-202.

110-Dolby AE. Recurent mikulicz's oral aphthae. Their relationship to the menstrual cycle. Br Dent J 1968;16:359-360.

111-Segal AL, Katcher AH, Brightman VJ, Miller MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphtous ulcers, and the menstrual cycle. J Dent Res 1974;53:797-803.

112-Hazard J, Perlemuter L. Manual de endocrinología. Toray-Masson Paris 1981.

113-Ferguson MM. Progeston therapy for menstrually related aphthae. Int J Oral Surg 1987;7:463-470.

114-Misra R, Anderson DC. Treatment of recurrent premenstrual orogenital aphthae with implants of low doses of testosterone. BMJ 1989;299:834.

115-Papanayotou PH. Treatment of recurrent apthous ulcers with anabolic drugs. Preliminary report.. J Oral Med 1972;27:113-114.

116-Hyman M. Anabolic therapy of recurrent apthous ulcers. J Oral Med 1972;27:115.

117-Ferguson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurren aphtae in women. J Oral med 1984;39:212-217.

118-Pedersen A. Psychologic stress and recurent apthous ulceration. J Oral Pathol Med 1989;18:119-122.

119-Ross R, Kutscher AH, Zegarelli EV, Silvers H, Piro JD. Relationship of mechanical trauma to recurrent ulcerative aphthous stomatitis. N Y State Dent J 1958;24:101-102.

120-Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. Br Med J 1981;283:1569-70.

121-Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970;29:832-836.

122-Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970;30:624-630.

123-Axell T, Henricsson V. Association between frequent aphthous ulcers and tobacco habits. J Dent Res 1985;83:239-42.

124-Zain RB, Razak AI. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. Community Dent Oral Epidemiol 1989;17:148-9.

125-Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Medical J of Australia 1991;154:471-2

126-Löblowitz J. Ulcus neuroticum. Mucosae Oris Arch Derm Syph. 1910; 102:191.

127-Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. Oral Surg 1977;43:886-891.

128-Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg 1980;49:409-412.

129-Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1966;44:837-844.

130-Long EO. HLA class II. In: Roitt IM, Delves PJ. *Encyclopedia of Immunology*. Vol. 2. London: Academic Press Ltd. 1992; 686-8.

131-Dolby AE, Walker DM, Slade M, Allan C. HLA Histocompatibility antigens in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res* 1977;56:105-107.

132-Platz P, Ryder LP, Donatsky O. No deviations of HLA-A and B antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tissue Antigens* 1976;8:279-280.

133-Challacombe SJ, Batchelor JR, Kennedy LA, Lehner T. HLA antigens in recurrent oral ulceration. *Arch Dermatol* 1977;113:1717-9.

134-Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-587.

135-Malmström M, Salo OP, Fyhrquist F. Immunogenetic markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg* 1983;12:23-30.

136-Djawari D, Lang B, Horstein OP. HLA typing in patients of German origin with recurrent aphthous and Behçet's disease. *Z Hautkr* 1984;59:1005-9.

137-Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. HLA B, DR, MT and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:364-70.

138-Özbakir F, Yazini H, Mat C, Tuzum Y, Yurdakul S, Yilmazer S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a

common disease spectrum with Beçeth's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:263-5.

139-Shohat-Zabarski, Kalderon S, Klein MD, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74:455-8.

140-Savage N.W. Expression of class I and ClassII major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Path* 1986;15:191-195.

141-Hayrinen R, Nordstrom D, Malmstram M, Hietanen J, Konttinen YT. Immune-inflammatory cell in recurrent oral ulcers. *Scand J Dent Res*. 1991;99: 510-8.

142-Bergamini M, Tonelli P, Sanvenero S, Galeotti F. Relievi ultrasturturali su mucosa indenne de portadori di ulcere orali ricorrenti. *Nota II Stomatol Mediterr*. 1990;10:153-7.

143-Lehner T. Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Patol* 1972;33:80-85.

144-Lehner T. Inmunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration. *Arch Oral Biol* 1969;14:351-364.

145-Ben-Aryeh H, malberger E, Gutman D, Szargel R, Anavi D. Salivary IgA and serum IgD and IgA in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1976;42:746-752.

146-Bennet KR, Reade PC. Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, tobacco smokers, and patients with minor aphthous ulceration. *Oral Surg* 1982;53:461-465.

147-Lindemann RA, Reviere GR. Secretory and serum antibody responses to oral Bacterial antigens associated with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Med* 1986;4:75-8.

148-Brody H, Silverman S. Studies on recurrent oral aphthae. *Oral Surg* 1969;25:27-34.

149-Lehner T, Williams DG. Cryoglobulins in Behçet's syndrome and recurrent oral ulceration: assay by Laser nephelometry. *Clin Exp Immunol* 1979;38:436-444.

150-Scully C, Lee Yap P, Boyle P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983;119:31-4

151-Scully C. Serum β_2 microglobulin in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology* 1982; 7:61-64.

152-Bagg J, Williams BD, Amos N, Dagalys P, Walker DM. Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1987;16:53-56.

153-Porter SR, Scully C, Bowden J. Immunoglobulin G subclasses in recurrent aphthous stomatitis. *J oral Pathol Med* 1992;21:26-7.

154-Dolby AE. Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology* 1969;17:709-714.

155-Rogers III RS, Sams WM, Shorter RG, Minn R. Lymphocytotoxicity in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1974;109:361-363.

156-Thomas DW, Bagg J, Walker DM. Characterisation of the effector cells responsible for the in vitro cytotoxicity of blood leucocytes from aphthous ulcer patients for oral epithelial cell. *GUT* 1990;31:294-299.

157-Burnet PR, Wray D. Lytic effects of serum and monocuclear leukocytes on oral epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Immunol immunopathol* 1985;34:197-204.

158-Reimer G. Lytic effect of cytotoxic lymphocytes on oral epithelial cells in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1982;107:529-536.

159-Rogers III RS, Movius DL, Pierre RV. Lymphocyte-epithelial cell interactions in oral mucosal inflammatory diseases. *J Invest Dermatol* 1976;67:599-602.

160-Peavy DL, Nelms DC, Mackler BF. Failure of autologous oral epithelia to activate RAS lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22:291-295.

161-Williams BD, Lehner T. Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulceration. *Br Med J*.1977;1:1387-1389.

162-Levinsky RJ. Circulating soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1978;32:193-198.

163-Palmqvist J. Serum complement levels in recurrent aphthous ulceration. *Acta Odont Scand* 1976;34:151-153.

164-Kayavis I, Vergoulas D, Albanidou-Farmaki E, Daniilids M, Polymenidis MD, Papanayotou P. Complement components (C1q, C3, C4, BF and Ch50) in recurrent oral ulceration. *J Oral Med* 1987;42:154-155.

165-Adinolfi M, Lehner T. Acute phase proteins and C9 in patients with behcet's syndrome and aphthous ulcers. *Clin exp Immunol* 1976;25:36-39.

166-Lehner T, Adinolfi M. Acute phase proteins, C9, factor B, and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J clin pathol* 1980;33:269-275.

167-Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clin Exp Immunol* 1981;44:603-610.

168-Sun A, Chu CT, WU YC, YUAN JH. Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent ulcers. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 60: 83-92.

169-Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillito EJ. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Path* 1985;14:592-602.

170-Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1985;60:175-181.

171-Victorino RMM, Ryan P, Hughes GRV, Hodgson HJF. Cell-mediated immune functions and immunoregulatory cells in Behçet's syndrome. *Clin Ex Immunol* 1982;48:121-128.

172-Soo Duk Lim, Haw CH, Kim NI, Fusaro RM. Abnormalities of T-Cell subsets in Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1983;119:307-310.

173-Vaselini G, Pivetti-pezzi P, Mastrandrea F, Moncada A, Cuomo M, Natali PG. Evaluation of T cell subset in Behçet's syndrome using anti-T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985;60:55-60.

174-Kayavis DDS, Daniilidis M, Albanidou-Farmaki E, Vergoulas G, Polymenidis Z, Papanayotou P. T-Lymphocyte subsets in recurrent oral ulceration. A preliminary study. *J Oral Med* 1987;42:198-200.

175-Savage NW, Mahanonda R, Seymour GJ, Collins RJ. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1988;17:293-297.

176-Regina L, Fallon M, Insel R. Altered T4/T8 ratios in a patient with severe recurrent aphthous ulcers: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:980-982.

177-Regina L, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:205-8.

178-Ivan Roitt. *Inmunología esencial*. Barcelona: Edit. Jims 1989.

179-Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992;21:176-80.

180-Kishimoto T, Hirano T. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Ann Rev Immunol* 1988;6:485-512.

181-Ada G, Posen NR. The initiation and early development of autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:3-9.

182-Sun A, Wun YC. Anti mucosal antibodies in recurrent aphthous ulcers. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chin* 1989;88:122-7.

183-Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Ceballos A. Estructuración de la secuencia de hallazgos descritos en la inmunopatogénia de la aftosis oral recidivante. *Avances en Odontostomatología* 1994;10:471-480.

184-Piette E. L'aphtose, approche nosologique, etiopathogenique et therapeutique actualisee. *Acta Est Belga* 1982;79:123-149.

185-Fiore-Donno G, Samson J, Bernard JP, Lopez-Pardinas M. Aphyes et aphtoses: aspects clinique, etiologique et therapeutique. Rev mnes Suisse odonto-stomatol 1984;94:894-903.

186-Orive J. Concepto de aftas verdaderas, aftoides y aftosis. Rv Esp Estomatol 1975;23:447-456.

187-Lolli R, Monaco B, Fanali S, Sarzani R, Cantone F. Le aftosi del cavo orale: le basi eziopatogenetiche dell'attuale approccio terapeutico. Dent Cadmos 1985;9:79-92.

188-Lehner T. Progress report oral ulceration and Behçet's syndrome. GUT 1977;18:491-511.

189-Stanley HR. Aphthous lesions. Oral Surg 1972;33:407-16.

190-Rogers III RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. J Invest Dermatol 1977;69:499-509.

191-Silverman S, Olson JA, Nelms DC, Spider LE. Recurrent aphthous stomatitis: current status of etiology and treatment. J Calif Dent Assoc 1977;5:38-44.

192-Sallay K, Bánóczy J. Remarks on the possibilities of the simultaneous occurrence of hyperkeratosis of the mucous membranes and recurrent aphthae. Oral Surg 1968;25:171-175.

193-Mintz GA, Smidansky ED. Aphthous stomatitis with involvement of attached gingiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:122-124.

194-Hathout YM. Recurrent aphthous stomatitis: otolaryngological interest Revue de Laryngologie 1986;107(2):127-129.

195-Bach MC. Odynofhagia from aphthous ulcers of the pharynx and esophagus in the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS).Ann Intern Med 1988;15:338-339.

196-Jorizzo J. Behçet's disease. Arch Dermatol 1986;122:556.

197-Esguep A. Behçet's syndrome:report on five cases.J.Oral Med. 1987;42:25-29.

198-Hernandez G, Sanchez G, hernandez JF, garcia MD, Lucas M. Peradenite muquese nècrotique recidivante de Sutton. Etude optique-ultrastructurelle d'un cas. Rev Stomatol Chir Maxillofac.1985;86:429-433.

199-Stenman G, heyden G. Premonitory stages of recurrent aphtous stomatitis. I Histological and enzyme histochemical investigations.J Oral Pathol 1978;7:155-162.

200-Honna T. Electrom microscopy observation of infiltrating neutrophils in aphthous ulceration in Behçet's disease. Acta Dermatovener 1980;60:521-524.

201-Honma T. Electron microscopy study on the pathogenesis of recurrent aphthous ulceration as compared to Behçet's syndrome. Oral Surg 1976;41:366-377.

202-Honma T. Intraepitelial atypical lymphocytes in oral lesions of Behçet's syndrome. Arch Dermatol 1981;117:83-85.

203-Honma T, Saito T, Fujioka Y. Possible role of apoptotic cells of the oral epithelium in the pathogenesis of aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59:379-87.

204 -Dolby AE, Allison RT. Quantitative changes in the mast cell populatioon in MiKulicz's recurrent oral aphthae. J Dent Res 1969;48:901-903.

205-Dolby AE. Mikulicz's recurrent oral aphthae. Histopathological comparison with 2 experimentally induced immunological reactions. *Br J Dermatol* 1970;83:674-679.

206-Mills MP, Mackler BF, Nelms C, Peavy DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Res* 1980;59:562-566.

207-Luzardo-Bapista MJ. Aspects of the fine anatomy of aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1975;39:239-248.

208-Schroeder HE, Müller-Glauser W, Sallay K. Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. *Oral Surg* 1984;58:293-305.

209-Schroeder HE, Müller-Glauser W, Sallay K. Stereologic analysis of leukocyte infiltration in oral ulcers of developing Mikulicz aphthous. *Oral Surg* 1983;56:629-640.

210-Müller W, Lehner T. Quantitative electron microscopical analysis of leukocyte infiltration in oral ulcers of Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1982;106:535-544.

211-Esparza GC. Aftosis oral recidivante: estudio clínico, histopatológico y de inmunofluorescencia directa. Tesis. Madrid 1990.

212-Francis TC. Recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;30:476-487.

213-Misra R. Treatment of recurrent premenstrual orogenital aphthae with implants of low doses of testosterone. *Br Med J* 1989;299:834.

214-Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gluconate gel. *Brit Dent J* 1976 141:118-120.

215-Addy M, Hunter L. The effects of a 0,2% clorhexidine gluconate mouthrinse on plaque, toothstaining and candida in aphthous ulcer patients. *J Clin Periodontol* 1987;14:267-73

216-Hunter L, Addy A. Clorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987;162:106-9.

217- Miles DA, Brickere SL, Razmus TF, Potter RH. triamcinolone acetone versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:397-402.

218-Matthews RW, Scuuly CM, Levers BGH. Clinical evaluation of benzydamine, clorhexidine and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1987;63:189-91.

219-Stanley HR. Management of patients with persistent recurrent aphthous stomatitis and Sutton's disease. *Oral Surg Oral Pathol Oral Med.*1973;35:174-179.

220-Graykowsky EA. Double-blind trial tetracycline in recurrent aphthous ulceration.*J Oral Pathol* 1978;7:376-382.

221-Denman AM, Schiff AA. Recurrent oral ulceration treated with Mysteclin: a controlled study. *Br Med J* 1979;1:1248-49.

222-Matthews RW, Scuuly CM, Levers BGH. Clinical evaluation of benzydamine, clorhexidine and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1987;63:189-91.

223-Poswillo D, Partridge M. Management of recurrent aphthous ulcers. A trial of carbenoxolone sodium mouthwash. *Br Dent J* 1984;157:55-7

224-Cooke BED. The diagnosis of bullous lesions affecting the oral mucosa. *Br Dent J* 1960;2:83-96.

225-Pisanty S, Azar E, Segal R. Glycyrrhizin as a vehicle for the application of triamcynolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Pharm Acta helv* 1984;59:341-344.

226-Stanley HR. Management of patients with persistent recurrent aphthous stomatitis and Sutton's disease. *Oral Surg* 1973;35:174-179.

227-Fishman H.C. Practical therapy for aphthous stomatitis. *Cutis* 1985;479-480.

228-Vicent SD, Lilly GE. Clinical historic and therapeutic features of aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:79-86.

229-Pimlott SJ, Walker DM. A controlled clinical trial of the efficacy applied fluocinonide in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1978;144:114-116

230-Yeoman CM, Greenspan JS, Harding SM. Recurrent oral ulceration. A double-blind comparison of treatment with Betametasone Valerate aerosol and placebo. *Br Dent J* 1978;144:114-116.

231-Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, Sobel RE. Betamethasone-17-benzoate in the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg* 1978;45:870-875.

232-Lozada F, Silverman S. Topically applied fluocinonide in adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol* 1980;116:898-901.

233-Lozada F, HuangM. An open study using clobetasol propionate (Temovate) in orabase for the treatment of oral vesiculoerosive disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:283-7.

- 234-Lozada F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:598-604.
- 235-Rodu B, Russell CM. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:699-703.
- 236-Donatsky O, Worsaae N, Schiödt M, Johsen T. Effect of zendum toothpaste on recurrent aphthous stomatitis. *Scand J Dent Res* 1983;91:376-80
- 237-Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendum dentifrice. *Acta Odontol Scand* 1985;43:47-52.
- 238-Hoogendoorn H, Piessens JP. Treatment of aphthous patients by enhancement of the salivary peroxidase system. *J Oral Patol* 1987;16:425-427.
- 239-Walker DM, Dolby AE. Aphthous ulceration, cromoglycic acid, and cellular immune response. *The Lancet* 1975;21:1390.
- 240-Dolby AE, Walker DM. A trial of cromoglycic acid in recurrent aphthous ulceration. *Br J Oral Surg* 1975;12:292-295.
- 241-Kowolik MJ, Muir KF, MacPhee IT. Di-Sodium cromoglycate in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1978;144:384-686.
- 242-Potts AJ, Frame JW, Bateman JRM, Asquith P. Sodium cromoglycate toothpaste in the management of aphthous ulceration. *Br Dent J* 1984;156:250-251.

243-Stanley HR. Management of patients with persistent recurrent aphthous stomatitis and Sutton's disease. *Oral Surg Oral Pathol Oral Med.*1973;35:174-179.

244-Gatot A. Colchicine therapy in recurrent oral ulcers. *Arch Dermatol* 1984;120:994.

245-Ruah B, Stram JR, Chasi WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:671-675.

246-Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *The Lancet* 1975;25:813.

247-Dagalis P, Bagg J, Walker DM. Spontaneous migration and chemotactic activity of neutrophil polymorphonuclear leukocytes in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:298-301.

248-Genvo MF, Faure M, Thivolet J. Treatment of aphthosis with thalidomide and whit colchicine. *Dermatologica* 1984;168:182-8.

249-Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthous. *Arch Dermatol* 1979;115:636-7.

250-Bowers PW, Powell RJ. Effect of thalidomide on orogenital ulceration. *Br Med J* 1983;287:799-800.

251-Jenkins JS, Allen BR, Maurice PDL, Powell RJ, Littlewood SM, Smith NJ. Thalidomide in severe orogenital ulceration. *Lancet* 1984;22:1424-25.

252-Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:85-90.

253-Eisenbud L, Horowitz I, Kay B. Recurrent aphthous stomatitis of the Behçet's type: successful treatment with thalidomide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:289-292.

254-Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Merchand C, Souteryrand MD, et al. Crossover study of thalidomide VS placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch dermatol* 1990;126:923-927.

255-Lehner T, Sullivan FM. Thalidomide, orogenital ulcers, and the risk of teratogenesis. *Lancet* 1985;2:288-9.

256- Youle M, Hawkins D, Gazzard B. Thalidomide in hyperalgetic pharyngeal ulceration of AIDS. *Lancet* 1989;335:1591.

257- Youle M, Clarbour J, Farthing C, Connolly M, Hawkins D, Staughton R, Gazzard B. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989;298:432.

258-Nethercott J, Lester RS. Azathioprine therapy in incomplete Behçet syndrome. *Arch Dermatol* 1974;110:432-434.

259-Brown RS, Bottomley WK. Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:42-4.

260-Schulkind ML, Heim LR, South MA, Jeter WS, Small PA. A case report of the treatment of recurrent aphthous stomatitis with some preparations of orally administered transfer factor. *Cell Immunol* 1984;84:415-21.

261-Sampson D. Studies on levamisole, a potentially useful drug in the treatment of Behçet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978;7:383-386.

262-Rytel MW. Can therapeutic considerations provide clues to the etiology of aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978;7:372-375.

263-Olson JA, Silverman S. Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:393-399.

264-Lehner T, Wilton JMA, Ivanyi L. Double blind study of levamisole in aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:400-404.

265-Lehner T, Wilton JMA, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 1976;30:926-9.

266-De Cree J, verhaegen H, De Cock W Verbruggen FA. A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1978;45:378-384.

267-Kaplan B, Cardarelli C, Pinnell SR. Double-blind study of levamisole in aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:400-404.

268-Gier RE, George B, Wilson T, Rueger A, Hart JK, Quasion F, Hardman Pk. Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:405-413.

269-Miller MF, Silvert ME, Laster LL, Green P, Ship II. Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:387-392.

270-Drinnan AJ, Fischman SL. Randomized, double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:414-417.

271-Ragot JP, Vaillant JM. The place of isoprine in the treatment of apthae. *Acta Odontostomatol* 1986;154:233-48.

272-Bagán JV, Milian MA, Sanchis JM, Peñarrocha M, Moragon M. Tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante con Anapso: resultados terapéuticos en 20 casos. Acta Estomatol Valenciana 1989;4:123-127.

273-Hooks J, moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Noykins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. New Engl J Med 1979;301:5-8.

274-Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tüzün Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol 1990;8:51-54.

275-Hutchinson VA, Mok WLL, Angenend JL, Cummins JM, Richards AB. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose Alfa-interferon. Mol Biother 1990;2:217-220.

276-Kaloyannides TM. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with gammaglobulin: report of five cases. J Canad Dent 1971;8:312-313.

277-Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Ryder L, Winther K. Immunomodulation by Longovital in patients with recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1990;19:376-80.

278-Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. Longovital in the prevention of recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1990;19:371-5.

279-Rosenthal SH, . Aphthous stomatitis. J Am Acad Dermatol 1982;7:689.

280-Rosenthal SH. Does phenelzine relieve aphthous ulcers of the mouth?. N Eng J Med 1984;29:1442.

281-Lejonec JL. Phenelzine in the treatment of aphthous ulcers of the mouth. *New Engl J Med* 1985;312:859.

282- Wormser GP, Mack L, Lenox T, Hewlett D, Glodfarb J, Yarrish RL, Reitano M. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngol head neck surg* 1988;98:14-17.

283- Convit J, goihman-Yahr M, Rondon-lugo AS. Effectiveness of dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493.

284- Sharquie KE. Supresioon of behçet disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493.

285- Handfield-Jones S, Allen BR, Littlewood SM. Dapsone use with oral-genital ulcers . *Br J Drematol* 1985;113:501-505.

286- Colvard M, Kuo P. managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *Jada* 1991;122:51-53.

287- Alvarez A, Hernandez LC, Rodriguez MA. Tratamiento de las aftas bucales mediante laser IR. *Arch Odontoestomatol* 1989;5:405-409.

288-Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:463-5.

289-Daniels TE, Hansen LS, Greenspan JS, Grady D, Hauck WW, Greene JC, Ernster VL. Histopathology of smokeless tobacco lesions in professional baseball players. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:720-5.

290- Sanchis JM, Jiménez Y. estomatitis aftosa recidivante: revisión terapéutica. *Oris* 1991;41:83-96.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Indice de tablas

Tabla 1. Edad de los pacientes con EAR.	.113
Tabla 2. Distribución por sexo de los pacientes con EAR.	.113
Tabla 3. Factores psicológicos desencadenantes de EAR.	.115
Tabla 4. Desencadenantes irritativos de los pacientes EAR.	.116
Tabla 5. Características de la lesiones en los pacientes EAR.	.117
Tabla 6. Características de las lesiones en los pacientes EAR.	.117
Tabla 7. Química hemática de los pacientes EAR.	.119
Tabla 8. Estudio del hierro en los pacientes EAR.	.120
Tabla 9. Proteínas totales y proteinograma en EAR.	.120
Tabla 10. Inmunoglobulinas en EAR.	.121
Tabla 11. β_2 microglobulina y Fracciones complemento EAR.	.121
Tabla 12. Iones en los pacientes EAR.	.122
Tabla 13. Enzimas hepáticas en EAR.	.122
Tabla 14. Hematología en EAR.	.124
Tabla 15. Fórmula leucocitaria en EAR.	.125
Tabla 16. Acido fólico y vitamina B12 en EAR.	.125
Tabla 17. Estudio reumatoideo en EAR.	.126
Tabla 18. Autoanticuerpos circulantes en EAR.	.126
Tabla 19. Evolución de EAR.	.127
Tabla 20. Estudio de la bilirrubina en EAR y control.	.131
Tabla 21. Estudio férrico en EAR y control.	.132
Tabla 22. Proteínas totales y proteinograma en EAR y control	.133
Tabla 23. Inmunoglobulinas y microglobulina en EAR y control	.134
Tabla 24. Valores del complemento en EAR y control.	.135
Tabla 25. Iones en los pacientes con EAR y control.	.135
Tabla 26. Enzimas hepáticos en EAR y control.	.136
Tabla 27. Hematología en EAR y control.	.138
Tabla 28. Fórmula linfocitaria en EAR y control.	.139
Tabla 29. Acido fólico y vitamina B12 en EAR y control	.140
Tabla 30. Estudio reumatoideo en EAR y control.	.140
Tabla 31. Auto anticuerpos circulantes en EAR y control.	.141
Tabla 32. Edad y sexo en evolución a la curación.	.142
Tabla 33. Factores desencadenantes en evolución curación.	.142

Tabla 34. Características de lesiones en evolución curación.	.144
Tabla 35. Estudio del hierro en evolución curación.	.145
Tabla 36. Fórmula leucocitaria en evolución curación.	.146
Tabla 37. Acido fólico y vitamina B12 en evolución curación.	.147
Tabla 38. Pruebas reumáticas en evolución curación.	.147
Tabla 39. Auto anticuerpos en evolución curación.	.147
Tabla 40. Edad y sexo en evolución sin cambios.	.148
Tabla 41. Factores desencadenantes en evolución sin cambios	.149
Tabla 42. Características de las lesiones en evol. sin cambio	.150
Tabla 43. Estudio del hierro en evol. sin cambio.	.151
Tabla 44. Estudio inmunológico en evol. sin cambio.	.152
Tabla 45. Fracciones del complemento en evol. sin cambio.	.152
Tabla 46. Iones en la evolución sin cambio	.152
Tabla 47. Hemograma en la evolución sin cambio.	.153
Tabla 48. Fórmula leucocitaria en la evolución sin cambio.	.154
Tabla 49. Acido fólico y vitamina B12 en la evol. sin cambio	.154
Tabla 50. Pruebas reumáticas en la evolución sin cambio.	.155
Tabla 51. Autoanticuerpos en la evolución sin cambio.	.155
Tabla 52. Edad y sexo en la evolución con cambio.	.156
Tabla 53. Factores desencadenantes en la evol. con cambio.	.157
Tabla 54. Características de las lesiones en la evol. con cambio.	.158
Tabla 55. Estudio del hierro en la evolución con cambio	.159
Tabla 56. Globulinas en la evolución con cambio	.160
Tabla 57. Fracciones del complemento en la evol. con cambio.	.160
Tabla 58. Iones en la evolución con cambio.	.160
Tabla 59. Hematología en la evolución con cambio	.161
Tabla 60. Fórmula leucocitaria en la evol. con cambio.	.162
Tabla 61. Acido fólico y vitamina B12 en la evol. con cambio.	.162
Tabla 62. Pruebas reumáticas en la evolución con cambio.	.163
Tabla 63. Autoanticuerpos en la evolución con cambio.	.163
Tabla 64. Edad y sexo en las aftas menores.	.175
Tabla 65. Factores desencadenantes en las aftas menores.	.175
Tabla 66. Características de las aftas menores	.176
Tabla 67. Evolución de las aftas menores.	.176
Tabla 68. Estudio del hierro en las aftas menores.	.177
Tabla 69. Estudio de las globulinas en las aftas menores.	.178
Tabla 70. Fracciones del complemento en aftas menores	.178

Tabla 71. Iones en las aftas menores.179
Tabla 72. Hematología en las aftas menores.179
Tabla 73. Índices eritrocitarios en las aftas menores.180
Tabla 74. Fórmula leucocitaria en aftas menores.180
Tabla 75. Acido fólico y vitamina B12 en aftas menores.181
Tabla 76. Pruebas reumáticas en aftas menores.181
Tabla 77. Autoanticuerpos en aftas menores.182
Tabla 78. Edad y sexo en aftas mayores.182
Tabla 79. Factores desencadenantes en aftas mayores.183
Tabla 80. Características de las aftas mayores.183
Tabla 81. Evolución de las aftas mayores.184
Tabla 82. Estudio del hierro en las aftas mayores.184
Tabla 83. Estudio de las globulinas en las aftas mayores.185
Tabla 84. Iones en las aftas mayores.185
Tabla 85. Hemograma en las aftas mayores.186
Tabla 86. Fórmula leucocitaria en las aftas mayores.186
Tabla 87. Acido fólico y vitamina B12 en aftas mayores.187
Tabla 88. Autoanticuerpos en aftas mayores.187
Tabla 89. Edad y sexo en aftas herpetiformes.188
Tabla 90. Factores desencadenantes en aftas herpetiformes.188
Tabla 91. Características de aftas herpetiformes.189
Tabla 92. Evolución de aftas herpetiformes.189
Tabla 93. Estudio del hierro en aftas herpetiformes.190
Tabla 94. Iones en aftas herpetiformes.191
Tabla 95. Hemograma en las aftas herpetiformes.191
Tabla 96. Fórmula leucocitaria en las aftas herpetiformes.192
Tabla 97. Acido fólico, vitamina B12 en las aftas herpetiformes.192
Tabla 98. Autoanticuerpos en las aftas herpetiformes.193
Tabla 99. Edad y sexo en el grupo 1.193
Tabla 100. Factores desencadenantes en el grupo 1.194
Tabla 101. Características de las lesiones en el grupo 1.195
Tabla 102. Evolución en el grupo 1.195
Tabla 103. Estudio del hierro en el grupo 1.196
Tabla 104. Globulinas en el grupo 1.197
Tabla 105. Fracciones del complemento en el grupo 1.197
Tabla 106. Iones en el grupo 1.197
Tabla 107. Hemograma en el grupo 1.198

Tabla 108. Índices eritrocitarios en el grupo 1.198
Tabla 109. Fórmula leucocitaria en el grupo 1.199
Tabla 110. Acido fólico, vitamina B12 en el grupo 1.199
Tabla 111. Pruebas reumáticas en grupo 1.200
Tabla 112. Autoanticuerpos en grupo 1.200
Tabla 113. Edad y sexo en grupo 2.201
Tabla 114. Desencadenantes en grupo 2.201
Tabla 115. Características de las lesiones en grupo 2.202
Tabla 116. Evolución en grupo 2.202
Tabla 117. Estudio del hierro en grupo 2.203
Tabla 118. Globulinas en grupo 2.204
Tabla 119. Fracciones del complemento en grupo 2.204
Tabla 120. Iones en grupo 2.204
Tabla 121. Hemograma en grupo 2.205
Tabla 122. Índices eritrocitarios en grupo 2.205
Tabla 123. Fórmula leucocitaria en grupo 2.206
Tabla 124. Acido fólico, vitamina B12 en grupo 2.206
Tabla 125. Pruebas reumáticas en grupo 2.206
Tabla 126. Autoanticuerpos en grupo 2.207
Tabla 127. Distribución pos sexos del protocolo de evolución .	.214
Tabla 128. Estrés en la clasif. de evolución.215
Tabla 129. Factores irritativos en la clasif. de evolución.216
Tabla 130. Localización de lesiones en la clasif. por evolución. .	.217
Tabla 131. Hierro en la clasif. por evolución.218
Tabla 132. Ferritina en la clasif. por evolución.219
Tabla 133. Ac anti-músculo liso en clasif. por evolución.220
Tabla 134. Estrés en la clasif. clínica.221
Tabla 135. Factores irritativos en la clasif. clínica.222
Tabla 136. Localización de las lesiones en clasif. clínica.223
Tabla 137. Hierro en la clasificación clínica.224
Tabla 138. Ferritina en la clasificación clínica.225
Tabla 139. Ac anti-músculo liso en la clasif. clínica.226
Tabla 140. Estrés en la clasif. por brotes.227
Tabla 141. Factores irritativos en la clasif. por brotes.228
Tabla 142. Localización de las lesiones en clasif. por brotes. .	.229
Tabla 143. Hierro en la clasif. por brotes.230
Tabla 144. Ferritina en la clasificación por brotes.231

Tabla 145. Ac antimúsculo liso en la clasificación por brotes.	.232
----------------------------------------------------------------	------

Indice de figuras

Figura 1. Distribución por sexos del protocolo de evolución.	.214
Figura 2. Estrés en la clasif. de evolución.	.215
Figura 3. Factores irritativos en la clasif. de evolución.	.216
Figura 4. Localización de lesiones en la clasif. por evolución.	.217
Figura 5. Hierro en la clasif. por evolución.	.218
Figura 6. Ferritina en la clasif. por evolución.	.219
Figura 7. Ac anti-músculo liso en clasif. por evolución.	.220
Figura 8. Estrés en la clasif. clínica.	.221
Figura 9 Factores irritativos en la clasif. clínica.	.222
Figura 10 Localización de las lesiones en clasif. clínica.	.223
Figura 11. Hierro en la clasificación clínica.	.224
Figura 12. Ferritina en la clasificación clínica.	.225
Figura 13. Ac anti-músculo liso en la clasif. clínica.	.226
Figura 14. Estrés en la clasif. por brotes.	.227
Figura 15. Factores irritativos en la clasif. por brotes.	.228
Figura 16. Localización de las lesiones en clasif. por brotes.	.229
Figura 17. Hierro en la clasif. por brotes.	.230
Figura 18. Ferritina en la clasificación por brotes.	.231
Figura 19. Ac anti-músculo liso en la clasificación por brotes.	.232