

Facultad de Estomatología Ciudad de La Habana

Uso del Inmunoforon en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños

Dr. Arturo Castillo Castillo,¹ Dra. Amparo Pérez Borrego² y Dra. María Victoria Guntiñas Zamora³

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico terapéutico aleatorizado, controlado, fase III a 40 pacientes de 1 a 18 años, con estomatitis aftosa recurrente que acudieron al Departamento de Periodoncia de la Facultad de Estomatología del ISCM-H y a la consulta externa del Hospital "William Soler", de septiembre del 2003 a septiembre del 2004. Se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento: grupo A (control) vitaminas más colutorios de clorhexidina, y grupo B (estudio) tratamiento anterior más Inmunoforon. Las lesiones se clasificaron en menor, mayor, o herpetiforme. La forma menor de la enfermedad fue la más frecuente. Los niños de mayor edad se correspondían con la forma mayor y los de menor edad con la variedad herpetiforme. La duración de la enfermedad disminuyó de 10,5 días a 6,2 días en el grupo estudio y de 10,6 a 8,3 en el control. El 42,1 % de los casos en el grupo A tuvo buena evolución contra el 73,7 % en el grupo B. La forma mayor fue la de mejor evolución y la posibilidad de mejoría clínica fue 7 veces mayor en el grupo B. En general, el porcentaje de pacientes que se agrupó en la categoría de recidiva por encima de los 3 meses, fue muy superior en el grupo B con respecto al A (57,9 % vs. 15,8 %). No hubo reacciones adversas al medicamento.

Palabras clave: estomatitis aftosa recurrente, ulceración oral, aftosis oral, aftas, inmunodeficiencia celular, inmunomoduladores.

La estomatitis aftosa recurrente o recidivante (EAR), también llamada aftosis oral o aftas, es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por lesiones aftosas en la mucosa bucal.¹ Estas pueden ser únicas o múltiples, casi siempre pequeñas, poco profundas, erosivas, dolorosas, de aparición súbita, inicialmente necróticas y de carácter recidivante, que pueden persistir por días o semanas y curan sin cicatrización.^{2,3}

La EAR es la más frecuente de todas las lesiones de la mucosa oral, y afecta entre el 20 y el 40 % de la población general.⁴ Los niños entre 10 y 19 años de edad son los más afectados.⁵

Clínicamente se presenta en 3 variedades: forma menor, mayor o herpetiforme, las que se diferencian por las características clínicas de las lesiones y su tamaño.^{2,3}

La etiopatogenia de la enfermedad es multifactorial;² se asocia frecuentemente con una inmunodeficiencia celular, que ha sido constatada en nuestros pacientes⁶ y también en estudios realizados por otros autores.^{7,8}

No se dispone hasta el momento de una droga específica que cure la enfermedad. Se intentan tratamientos locales y por vía bucal. Entre los segundos, los inmunomoduladores se han ensayado considerando el defecto subyacente en la inmunidad.⁹

El Inmunoforon (glicofosfopeptical) es un modulador de la respuesta inmune, que actúa particularmente sobre los macrófagos, polimorfonucleares y células asesinas naturales,

así como también en la producción de anticuerpos.^{10,11}

Esta droga ha demostrado ser eficaz en infecciones recurrentes del aparato respiratorio,¹² hepatitis infecciosa tipo B,¹³ y en la aftosis recurrente.^{9,14}

Teniendo en cuenta que hasta el momento no existen tratamientos curativos para esta enfermedad, nos proponemos evaluar el efecto terapéutico del Inmunoforon como medida alternativa para estos casos.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico terapéutico aleatorizado, controlado, fase III, a 40 pacientes de 1 a 18 años, con estomatitis aftosa recurrente que acudieron al Departamento de Periodoncia de la Facultad de Estomatología del ISCM-H y a la consulta externa del Hospital "William Soler", de septiembre del 2000 a septiembre del 2001. Se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento: grupo A (control), que recibió vitaminas más colutorios de clorhexidina acuosa al 0,2 %, y grupo B (estudio), que recibió el tratamiento anterior más Inmunoforon en sobres de 500 mg 2 veces al día durante 4 semanas. Las lesiones se clasificaron en menor, mayor, o herpetiforme.

Los pacientes fueron vistos en consulta cada tercer día durante las crisis y luego cada 30 días durante 6 meses evaluando el estado de las lesiones, la frecuencia de recidiva y la posible aparición de reacciones adversas al medicamento.

Al finalizar el ensayo, cada paciente fue clasificado en: *enfermedad estable* (sin modificación de los síntomas y signos ni variaciones en la frecuencia ni duración de las crisis), *enfermedad progresiva* (empeoramiento de los síntomas o signos y aumento de la frecuencia y/o duración de las crisis), y *mejoría clínica* (mejoría de síntomas y signos, acortamiento del tiempo de duración y alargamiento del período de recurrencia de las crisis).

RESULTADOS

De los 40 pacientes incluidos en el ensayo, 38 terminaron el mismo, para el 98 %. La distribución por sexo en ambos grupos fue prácticamente igual, en cuanto a la edad, la mayoría de los pacientes se ubicaron en el grupo de 10 a 14 años.

En ambos grupos predominó la variedad menor, con 11 pacientes en el grupo A (57,9 %) y 13 (68,4 %) en el B (fig. 1).

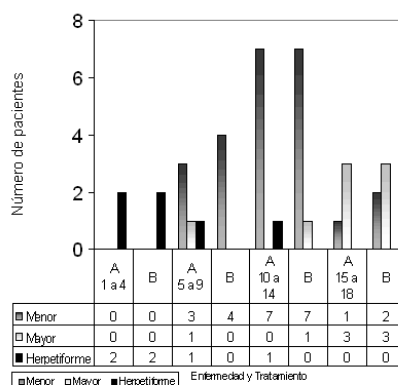


Fig. 1. Distribución según la edad, tipo de enfermedad y grupo de tratamiento.

En ambos grupos hubo una reducción en la media de duración de días de los episodios, que fue más significativa en el grupo B ($t=5,288$; $p=0,00005$) (figs. 2a y 2b).

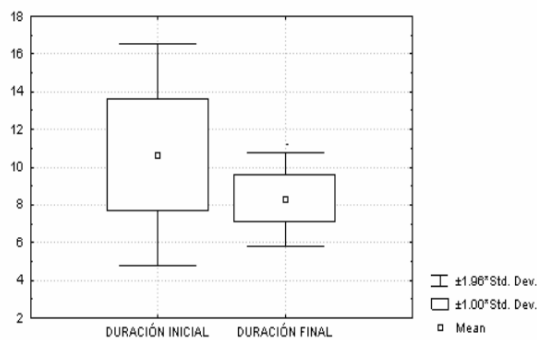


Fig. 2a. Duración de los episodios en días (control).

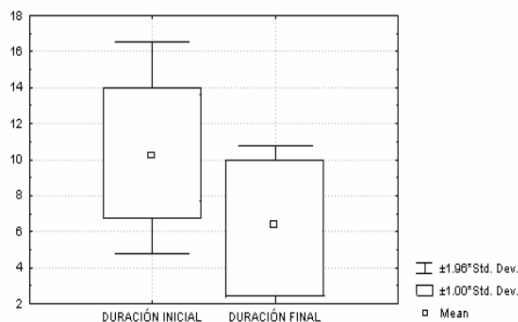


Fig. 2b

Fig. 2b. Duración de los episodios en días (estudio).

La proporción de casos con mejoría clínica fue significativamente mayor en el grupo B (57,9 % vs. 15,8 %), superando el nivel crítico de 3,88 según la opción de *Mantel y Haenszel*, que en nuestro caso fue de 7,055 ($p=0,00793$) (fig. 3). Ningún paciente empeoró.

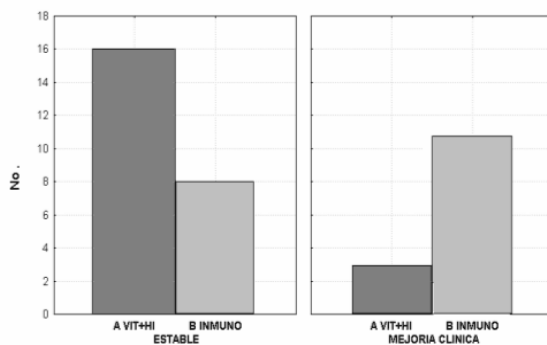


Fig. 3. Evolución final según grupo de tratamiento.

Con respecto a la evolución a largo plazo, se observó que en el grupo A, las recaídas antes de los 3 meses fueron más frecuentes en todas las formas de la enfermedad, en relación con el B, donde hubo recaídas por encima de los 3 meses en un mayor número de casos (57,9 % vs. 15,8 %) (figs. 4a y 4b).

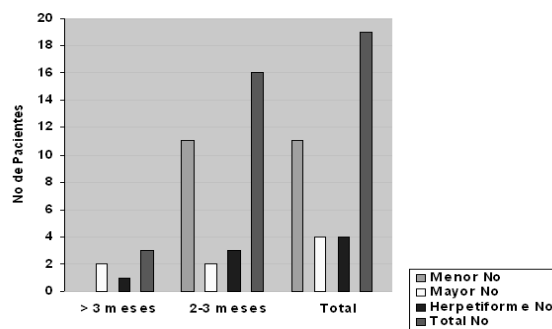


Fig. 4a. Recaidas según tipo de enfermedad y grupo de tratamiento (control).

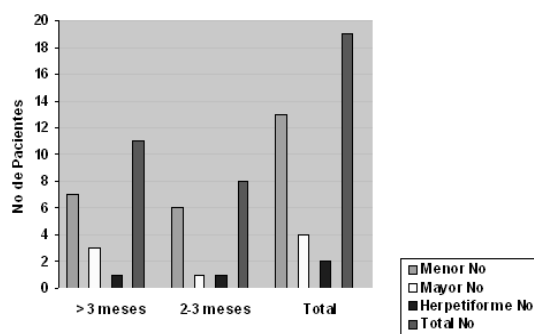


Fig. 4b. Recaidas según tipo de enfermedad y grupo de tratamiento (estudio).

DISCUSIÓN

Apreciamos que tanto para el grupo A como para el B, los sexos presentaron distribuciones equivalentes, con discreto predominio del femenino, con un 52,6 % en ambos. Otros autores reportaron los mismos resultados.^{12,15} En la literatura se encuentra que la EAR es más frecuente en las edades tempranas de la vida, especialmente en la segunda década.^{2,16}

En los 2 dos grupos, los niños entre 10 y 14 años fueron los predominantes, para el 42,1 %, como se reporta por otros autores.^{4,6,15}

En ambos grupos, el diagnóstico más frecuente fue el de la variedad menor, y en los niños mayores predominó la variedad mayor, mientras que los niños más pequeños padecieron la variedad herpetiforme predominantemente. Nuestro estudio coincide con los publicados en la literatura internacional, que da una distribución del 80 % para la forma menor y del 10 % para cada una de las restantes.^{3,5,15}

La mejoría clínica mostró tendencia a ser superior en el grupo B con respecto al A. Utilizando la razón de productos cruzados OR, podemos afirmar que la posibilidad de mejoría clínica es 7 veces superior en los que recibieron el tratamiento con Inmunofeón. Este resultado ha sido obtenido por otros autores.^{9,14,17}

La reducción significativa en cuanto a la duración y evolución de la enfermedad puede atribuirse al efecto del Inmunofeón.

La participación de microorganismos en la patogenia de la EAR, sobre todo de bacterias y virus,¹⁸ constituye un elemento adicional que justifica la utilización del Inmunofeón. Se sabe que este medicamento modifica la función de macrófagos y

células NK.^{19,20} Estas células (NK) desempeñan un papel fundamental en la resistencia antiviral, y sus funciones están influenciadas por factores emocionales y humorales. Un deterioro en la función NK coloca al sujeto en una situación de susceptibilidad a infecciones virales como las herpéticas relacionadas con la patogenia de esta enfermedad.²¹

En general, el porcentaje de pacientes que se agruparon en la categoría de recidiva por encima de los 3 meses fue muy superior en el grupo B con respecto al A. Debido al tamaño muestral tan pequeño, no fue posible identificar diferencias estadísticamente significativas, mediante ANOVA paramétrico.

La tolerancia del medicamento fue aceptable con ausencia de reacciones adversas.

Con este trabajo arribamos a las conclusiones siguientes:

- La estomatitis aftosa recurrente afectó más al sexo femenino y a los niños entre 10-14 años.
- Predominó la variedad menor entre todas las formas clínicas, con el 61 %.
- El tiempo de evolución se redujo significativamente en los pacientes tratados con Inmunoforon, el 73,7 % está dentro de la categoría de buena.
- El 57,9 % de los niños del grupo B presentó mejoría clínica y en este grupo el período asintomático fue superior a los 3 meses.

SUMMARY

Use of Immunoforon in the treatment of aphthous recurrent stomatitis in children

A controlled, randomized, therapeutic, phase III clinical trial was undertaken in 40 patients aged 1-18 with aphthous recurrent stomatitis that were seen at the Periodontics Department of the Faculty of Stomatology of the Higher Institute of Medical Sciences of Havana and at the outpatient department of "William Soler" Hospital from September 2003 to September 2004. They were divided at random in 2 treatment groups: group A (control) vitamins and chlorhexidine mouthwashes, and group B (study) that received the same treatment plus Immunoforon. The lesions were classified into minor, major or herpetiform. The most common was the minor form. The major form was observed in the oldest children and the herpetiform variety in the youngest. The duration of the disease decreased from 10.5 days to 6.2 days in the study group and from 10.6 to 8.3 in the control group. 42.1 % of the cases in group A had a good evolution against 73.7 % in the group B. The major form had the best evolution and the possibility of clinical improvement was 7 times higher in group B. In general, the percentage of patients that were grouped in the recurrence category over 3 months was much greater in group B compared with group A (57.9 % vs. 15.8 %). There were no adverse reactions to the drug.

Key words: Aphthous recurrent stomatitis, oral ulceration, oral aphthosis, aphthae, cellular immunodeficiency, immunomodulators.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carranza FA. Periodontología Clínica. Buenos Aires: Ed. Mundi; 1978. p. 137-351.
2. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 2003;21(1):33-9.
3. Casiglia JM . Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent* 2002;50(2):157-66.
4. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers: Recurrent. *Clin Evid* 2002;(7):1232-8. No abstract available. Update in: *Clin Evid* 2002;(8):1397-403 .
5. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphtous ulcerations in children: A review. *Int J Pediatric Dent* 1992;2:1-10.
6. Pérez A, Guntiñas MV, Glez C. Estomatitis aftosa recurrente. Determinación de marcadores de inmunidad celular. *Rev Cubana Estomatol* 2002;40(2).
7. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F . The diagnosis and management of recurrent

- aphthous stomatitis: A consensus approach. J Am Dent Assoc 2003;134(2):200-7.
8. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzynski M, Swierzko A, Lauk-Puchala B, Tchorzewski H. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. J Oral Pathol Med 2003;32(8):475-81.
 9. Marcos F, Juárez F, Ramos MP, Durán D .Glycophosphopeptical in the treatment of recurrent oral aphthosis. An Med Interna 1994;11(1):44.50.
 10. Brieva A, Guerrero A, Alonso-Lebrero JL, Pivel JP. Inmunoforon, a glycoconjugate of natural origin, inhibits LPS-induced TNF-alpha production and inflammatory responses. Int Immunopharmacol 2001;1(11):1979-87.
 11. Rojo JM, Rejas MT, Ojeda G, Portoles P, Barasoain I . Enhancement of lymphocyte proliferation, interleukin-2 production and NK activity by immunoforon (AM-3), a fungal immunomodulator: Variations in normal and immunosuppressed mice. Int J Immunopharmacol 1986;8(6):593-7.
 12. Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, Martínez B, Monserrat J, Izquierdo JL, Callol L, de Lucas P, Alvarez-Sala R, Alvarez-Sala JL, Villarrubia VG, Alvarez-Mon M. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycophosphopeptical (immunoforon). Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1578-83.
 13. Pérez-García R, Pérez-García A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Alvarez-Mon M . AM3 (Inmunoforon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. Kidney Int 2002;61(5):1845-52.
 14. Camacho F, Elorza FL, Ortega M, Elorza MA, Sada G, Villarrubia VG . AM3 (a biological response modifier) in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Clinical evaluation and preliminary studies on NK (CD16) cells and their pathogenic role in the syndrome. Rev Clin Esp 1991;188(8):403-8.
 15. Eisen D, Lynch D P . Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. Cutis 2001;68(3):201-6.
 16. Stoopler ET, Sollectio TP. Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner. N Y State Dent J 2003;69(2):27-9.
 17. Camacho F, Ortega M, Elorza F. Glycophosphopeptical in the treatment of recurrent oral aphthae. An Med Intern 1995;12(14):204.
 18. Fr itscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias A C . Association between Helicobacter pylori and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. J Oral Pathol Med 2004;33(3):129-33.
 19. Moya P, Balzeras F, Barasoain I, et al. Inmunoforon (AM3) enhances the activities of early-type interferon inducers and natural killer cells. Immunopharmacol Immunotoxicol 1987;9:243-56.
 20. Villarrubia VG, Sada G, Luini W, Sozzani S, Spreafico F. Restauración por AM3 de las actividades citotóxicas antitumorales de células NK y macrófagos en animales inmunocomprometidos. Oncología 1987;10:283-91.
 21. Birek C . Herpesvirus-induced diseases: oral manifestations and current treatment options. J Calif Dent Assoc 2000;28(12):911-21.

Recibido: 3 de julio del 2004. Aprobado: 14 de octubre del 2004.

Dr. Arturo Castillo Castillo. Tel. 831-8912. e-mail: arturo.castillo@infomed.sld.cu

¹ Especialista de I Grado en Periodontología. Policlínico Vedado, 15 y 18. Profesor Instructor. Facultad de Estomatología.

² Especialista de II Grado en Periodontología. Hospital "William Soler". Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología.

³ Especialista de I Grado en Inmunología. Hospital "William Soler". Instructor de Pediatría. Facultad "Enrique Cabrera".

Indice Anterior Siguiente