

Fitoterapias en Lesiones de Mucosa Oral: Propiedades Reparativas y Aplicación Clínica. Revisión Sistemática de la Literatura

Phytotherapies in Oral Mucosa Lesions: Reparative Properties and Clinical Application. Systematic Review of the Literature

Fernando Fuentes^{*}; Felipe Faúndez^{*} & Ignacio Roa^{***,****}

FUENTES, F.; FAÚNDEZ, F. & ROA, I. Fitoterapias en lesiones de mucosa oral: propiedades reparativas y aplicación clínica. Revisión sistemática de la literatura. *Int. J. Odontostomat.*, 10(3):539-545, 2016.

RESUMEN: Dada la exposición constante a injurias, las lesiones de mucosa oral (LMO) y su cicatrización son asunto de importancia para la práctica odontológica, siendo relevante contribuir al restablecimiento de la integridad del área afectada. Se plantea la utilización de fitofármacos como coadyuvantes en la cicatrización de LMO, pero aun cuando los fitofármacos están socialmente valorados, no siempre existe evidencia que los respalde como alternativa terapéutica. Es por esto que consideramos necesario determinar que fitofármacos efectivamente ejercen acción sobre las LMO, para una práctica odontológica basada en evidencia. Se realizó un estudio descriptivo exploratoria pre-sistemático (scoping review), para lo cual se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Korean Journal Database, ProQuest Central, SciELO, Biblioteca Cochrane, CUMED, IBECs y LILACS, utilizando los términos MeSH "phytotherapy", "plant extracts", "medicinal plants", "ethnopharmacology", "mouth mucosa" y "oral mucosa". Se incluyeron artículos de los últimos 15 años escritos en español, inglés o portugués, siendo requisito el estudio de heridas o lesiones ulcerativas de la mucosa oral y la evaluación de fitofármacos como alternativa terapéutica para la resolución de las mismas. Resultados: Se seleccionaron mediante lectura de resumen un total de 21 artículos para revisión, correspondiendo 6 a estudios experimentales realizados en animales, 3 a estudios en cultivos celulares, 11 a ensayos clínicos y 1 a revisión Cochrane. Acorde a lo obtenido, los fitofármacos entregan una amplia gama de evidencia de mejorías clínicas e histológicas; existiendo un gran número de artículos científicos que avalan las propiedades benéficas de las plantas y sus componentes activos, sin embargo en cuanto a la cavidad oral, existe un menor número de ensayos clínicos en donde se observen resultados específicos para la mucosa oral. Es necesario ampliar el estudio e inversión en el campo de la fitoterapia, especialmente en lo que concierne a la cicatrización en cavidad oral y sus efectos en la regeneración celular, con el fin de avalar este tipo de terapias.

PALABRAS CLAVES: Fitofármacos, fitoterapias, etnofarmacología, cicatrización, mucosa oral.

INTRODUCCIÓN

La mucosa oral se encuentra expuesta a constantes noxas, y su capacidad de respuesta está determinada por una serie de eventos destinados a restablecer la integridad del área afectada, proceso conocido como cicatrización (Felzani, 2005). Las lesiones orales se caracterizan por poseer un ciclo de evolución corto, que pueden presentar dolor e incomodidad al paciente, ciclo que puede ser abreviado por la atención médica o si son tratadas (Barrera & Kindelán, 2014).

Hoy en día existen diversos métodos, ya sea medicina tradicional o complementaria, que están enfocados a acelerar o mejorar el proceso de cicatrización de la mucosa oral, y un gran número de estudios que avalan compuestos que poseen efectos sobre la mucosa oral (Kumarasamyraja, 2012). Dentro de éstos; los fitofármacos, definidos como productos acabados o elaboraciones terapéuticas cuyos ingredientes activos están formados por partes de plantas u

^{*} Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

^{**} Unidad de Morfología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

^{***} Programa de Doctorado en Morfología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

^{****} Becario CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2015-201150235.

otro material de origen bruto, o por preparaciones vegetales (Morales *et al.*, 2014), ya sean utilizados para prevenir, curar o atenuar un estado patológico (Portillo, 2001). La OMS estima que la población de países en vías de desarrollo, utiliza en un 80%, medicinas herbarias tradicionales como fuente primaria para tratar y controlar distintos tipos de enfermedades, cifra que ha ido en aumento en los últimos años (Blumenthal, 1998; Eisenberg *et al.* 1998; Tamayo, 2006), en nuestro país esta cifra alcanza a 70 % (Avello & Cisternas, 2010).

A pesar de que en la literatura son descritos múltiples efectos beneficiosos de este tipo de fármacos o terapias, sumado a las acciones que se relatan sobre cada planta por separado dentro del área de la cavidad oral, no existen estudios que recopilen documentos científicos en donde se pueda analizar el real efecto que tienen estos fitofármacos sobre la regeneración de los tejidos orales. El propósito de esta revisión bibliográfica fue analizar los distintos tipos de plantas o hierbas, presentes en fitofármacos que se describen en la literatura, y su asociación con la regeneración de los tejidos orales.

METODOLOGÍA

El presente estudio descriptivo se diseñó como una revisión sistemática de la literatura. Para la obtención de los artículos a analizar se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Korean Journal Database, ProQuest Central, SciELO, Biblioteca Cochrane, CUMED, IBECS y LILACS, utilizando para todas las bases de datos la misma estrategia de búsqueda, basada en la siguiente combinación de términos MeSH: ("phytotherapy" OR "plant extracts" OR "medicinal plants" OR "ethnopharmacology") AND ("mouth mucosa" OR "oral mucosa"). Las búsquedas se realizaron con fecha 10/11 - 15/11 de 2015, incluyendo artículos de los últimos 15 años.

De los artículos arrojados por las bases de datos se seleccionaron mediante lectura de resumen los que evidenciaban relación con los objetivos de la revisión, siendo requisito el estudio de heridas o lesiones ulcerativas de la mucosa oral y la evaluación de fitofármacos como alternativa terapéutica para la resolución de las mismas. Se consideraron solo artículos escritos en inglés, español o portugués. Se incluyeron para revisión un total de 21 artículos.

RESULTADOS

De los artículos seleccionados mediante la metodología de revisión, 6 correspondieron a estudios experimentales prospectivos realizados en animales, 3 a estudios experimentales realizados en cultivos celulares, 12 a ensayos clínicos realizados en humanos y 1 a revisión Cochrane. El detalle de la cantidad de artículos y bases de datos utilizadas, se muestran en la Tabla I. Resumen de las artículos utilizados en Tabla II.

Tabla I. Detalle de metodología de revisión. Estrategia de búsqueda ("phytotherapy" OR "plant extracts" OR "medicinal plants" OR "ethnopharmacology") AND ("mouth mucosa" OR "oral mucosa")

Base de datos	Resultados
PubMed	130
Scopus	171
ProQuest Central	15
Web of Science Core Collection	3
SciELO	0
Korean Journal Database	0
Biblioteca Cochrane	21
CUMED	1
IBECS	1
LILACS	6

DISCUSIÓN

La mucosa oral es sensible a una variedad de estímulos; estrés fisiológico tales como estímulos mecánicos prótesis mal ajustadas y calor de los alimentos o bebidas; irritación química del consumo de tabaco; y el estrés biológico de microorganismos residentes. El mantenimiento de la integridad de la mucosa oral es críticamente importante, no sólo para la función oral sino también para la salud general (Umeki *et al.*, 2014), por lo cual la utilización de distintos compuestos de origen herbal que aceleren la reparación de los tejidos orales, se presenta como una alternativa válida hoy en día.

En múltiples países, las plantas medicinales contribuyen de manera significativa a la atención primaria de salud, sirviendo como punto de partida para

Tabla II. Detalle de estudios clínicos y de modelo animal. EC (Estudio Clínico), MA (Modelo animal), LP (Liquen Plano), URO (Úlcera recurrente oral), p (personas).

Artículo	Modelo de estudio	Lesión	Muestra	Evaluación de Fitofármaco	Resultado
Zagrodnaya <i>et al.</i> (2013)	EC	Liquen plano erosivo y leucoplasia erosiva	59 p	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> v/s terapia convencional	Mejora significativa
Rivarola de Gutierrez <i>et al.</i> (2014)	EC	Liquen plano erosivo y no erosivo	52 p	<i>Vitis vinifera</i> v/s terapia convencional	Respuesta Favorable
Chainani-Wu <i>et al.</i> (2011)	EC	Liquen plano atrofico y erosivo	20 p	<i>Curcuma longa</i> v/s placebo	Mejora significativa
Su <i>et al.</i> (2004)	EC	Mucositis por radioterapia	58 p	<i>Aloe vera</i> v/s placebo	Sin diferencias significativas
Bhalang <i>et al.</i> (2013)	EC	URO	180 p	<i>Aloe vera</i> v/s terapia convencional	Mejora significativa
de Armas <i>et al.</i> (2005)	EC	URO	32 p	<i>Rhizophora mangle</i> v/s placebo	Mejora significativa
You <i>et al.</i> (2009)	EC	Mucositis por radioterapia	20 p	<i>Isatis indigotica</i> v/s solución salina	Mejora significativa
Mansour <i>et al.</i> (2014)	EC	URO	90 p	<i>Aloe vera</i> v/s <i>Commiphora myrrha</i> o placebo	Mejora significativa (clínica)
Dai <i>et al.</i> (2009)	EC	Mucositis por radioterapia	42 p	Medicina herbal china Yin Yang Humo Decocción v/s terapia convencional	Mejora significativa (sintomatología)
Wu <i>et al.</i> (2007)	EC	Mucositis por radioterapia	60 p	Medicina Herbal China Qingre Liyan Decocion v/s placebo	Mejora significativa
Puataweepong <i>et al.</i> (2009)	EC	Mucositis por radioterapia	61 p	<i>Aloe vera</i> v/s placebo	Mejora significativa
Steinmann <i>et al.</i> (2012)	EC	Mucositis por radioterapia /radioquimioterapia	20 p	Complejo Homeopatico Traumeel S v/s placebo (té de salvia)	Sin diferencias significativas
Kovalik <i>et al.</i> (2014)	MA	Herida Excisional en mucosa palatina	136 ratas macho	<i>Wistar Malva sylvestris</i> L. v/s control no drugs	Sin diferencias significativas
Tanideh <i>et al.</i> (2013)	MA	Mucositis por quimioterapia	60 hamsters	siños macho <i>Calendula officinalis</i> v/s control no drugs	Mejora significativa
de Olivera Ribas <i>et al.</i> (2006)	MA	Úlcera traumática en mucosa lingual	60 ratas	<i>Wistar macho Schinus terebinthifolius</i> v/s control no drugs	Mejora significativa
Fernandes <i>et al.</i> (2010)	MA	Úlcera traumática en mucosa lingual	Ratas	<i>Wistar (no detalla número) Psidium guajava</i> v/s control o corticosteroides	Mejora significativa
Chang <i>et al.</i> (2014)	MA	Mucositis por radioterapia	60 ratas macho	<i>Sprague-Dawley Panax ginseng</i> Meyer v/s controles	Mejora significativa
Dörr <i>et al.</i> (2005)	MA	Mucositis por radioterapia	Ratones	<i>C3H/Neu (no detalla número) Aloe vera + Vit. A, C, E v/s Dexpantenol + Vit. A, C, E</i>	Sin diferencias significativas

otro tipo de terapias, es así como las plantas y sus componentes han demostrado numerosas propiedades, tanto cicatrizantes como antiinflamatorias, lo que ilustra el potencial de nuevos agentes para ser identificados a partir de plantas naturales (Holetz *et al.*, 2002; Kaileh *et al.*, 2007; Martins *et al.*, 2009). Respecto a los fitofármacos analizados, es relevante detallar que, si bien múltiples autores estudian plantas específicas, algunos estudios consignan el uso de preparados homeopáticos o provenientes de la medicina oriental, que en su composición incluyen mezclas complejas de distintos extractos herbáceos.

En los estudios realizados en humanos, el método empleado para la aplicación de los extractos herbáceos es variado; según la metodología utilizada por cada autor se describe el uso de geles de aplicación tópica, colutorios, orobase y preparados ingeribles principalmente. Este mismo aspecto es menos variado en estudios realizados en animales; en estos modelos la aplicación tópica directa o el suministro de extracto dosificado para su consumo se presentan como las metodologías más recurrentes.

En cuanto a las metodologías experimentales utilizadas para evaluar el efecto de los fitofármacos en lesiones orales, los modelos de estudio de lesión más utilizados fueron; mucositis por radioterapia/quimioterapia (MRQ) en pacientes bajo tratamiento de cáncer de cabeza y cuello o inducidas en modelos animales; pacientes bajo tratamiento de lesiones orales ulcerativas, tales como úlcera recurrente oral (URO), liquen plano

erosivo (LPE) o leucoplasia erosiva (LCE); y heridas traumáticas en mucosa oral (HTM) en animales de experimentación. Respecto a la metodología utilizada en estudios de cultivos celulares (CC), estos emulan heridas mediante scratch con pérdida de continuidad de los cultivos, evaluando posteriormente la migración celular y variedad de parámetros tisulares, celulares y moleculares.

Mucositis oral asociada a radioterapia/quimioterapia (MRQ). Seis ensayos clínicos y tres estudios en animales analizaron el uso de fitofármacos como paliativos de reacciones adversas sucedidas por la exposición a radioterapia, quimioterapia o combinados. Los estudios en humanos evaluaron principalmente aspectos clínicos de las lesiones de mucosa (tamaño, eritema y ulceración, tiempo de duración, severidad) además de la sintomatología relatada por los pacientes (dolor, ardor); por otra parte, la toma de biopsia de las lesiones estudiadas en modelos animales permitió a los autores realizar análisis histomorfométricos e histopatológicos que complementan la evidencia.

De los fitofármacos estudiados por cada autor, el uso de *Isatis indigotica* (You *et al.*, 2009), *Calendula officinalis* (Tanideh *et al.*, 2013), *Panax ginseng* Meyer (Chang *et al.*, 2014) y un preparado de Medicina herbal china, Yin Yang Humo Decocción (Dai *et al.*, 2009), reportaron mejoras significativas en los aspectos estudiados en las lesiones. Por otra parte, el estudio de un complejo Homeopático Traumeel S (Steinmann *et al.*, 2012) no reportó diferencias significativas entre su uso o la aplicación de placebo.

Para las lesiones orales de MRQ, el único extracto herbáceo estudiado por más de un autor es el de Aloe vera, reportándose tanto efectos positivos (Puataweepong *et al.*, 2009) como ausencia de diferencias significativas respecto al uso de placebo (Su *et al.*, 2004) o Dexpanthenol (Dörr *et al.*, 2005). Por otra parte Wu *et al.* (2007), reportaron que el preparado de medicina herbal china, Qingre Liyan Decocción presentaba mejor reacción en lesiones causadas por radioterapia en contraste con un placebo. Además de lo anterior, cabe destacar que un estudio de cultivo celular involucró cisplatino en sus análisis (Chang *et al.*, 2015); este estudio reportó que *Artemisia asiatica* provocó un incremento en la viabilidad celular, restauración de capacidad de proliferación, inhibición de la apoptosis celular y disminución del daño mitocondrial en un linaje celular derivado de queratinocitos humanos expuestos al quimioterapéutico.

Lesiones orales ulcerativas (URO, LPE, LCE). Seis ensayos clínicos estudiaron lesiones ulcerativas de la mucosa oral. Para pacientes que presentaban úlceras recurrente oral, se estudió el uso de Aloe vera (Bhalang *et al.*, 2013) y *Rhizophora mangle* (de Armas *et al.*, 2005), reportándose efectos positivos en la disminución de los signos clínicos y sintomatología. En la misma línea, Mansour *et al.* (2014) evaluaron el uso de Aloe vera o *Commiphora myrrha* en úlceras recurrente oral, reportando que Aloe vera mejoró signos clínicos (eritema, exudado) mientras que el uso de *Commiphora myrrha* disminuyó la sintomatología dolorosa. Así también, para lesiones de liquen plano erosivo y leucoplasia erosiva, se ha estudiado el uso de *Lithospermum erythrorhizon* (Zagorodnyaya *et al.*, 2013); para Liquen plano erosivo y no erosivo, el uso de *Vitis vinifera* (Rivarola de Gutierrez *et al.*, 2014); y para Liquen plano atrófico y erosivo, el uso de *Curcuma longa*, (Chainani-Wu *et al.*, 2011) reportando todos efectos positivos en los parámetros clínicos de las lesiones y en la sintomatología relatada por los pacientes.

Heridas traumáticas en mucosa oral (HTM). Para evaluar la acción de fitofármacos en la cicatrización de heridas de mucosa oral, tres estudios utilizaron modelos animales, generando distintas lesiones en mucosa. de Olivera Ribas *et al.* (2006) evaluaron los efectos del uso tópico de *Schinus terebinthifolius* sobre úlceras en mucosa lingual de ratas wistar ocasionadas por la aplicación tópica de hidróxido de sodio, estos reportaron una reducción de signos histológicos de daño epitelial y en tejido conectivo con el uso del extracto. Por otra parte Fernandes *et al.* (2010) generaron una úlcera circular de 3mm en mucosa lingual de ratas, con la ayuda de un bisturí, para luego evaluar parámetros clínicos e histológicos de las lesiones con el uso de *Psidium guajava*, reportando mejoras significativas respecto al uso de corticoesteroides. Kovalik *et al.* (2014) utilizó una herramienta de biopsia para realizar heridas de 4mm de diámetro en la mucosa palatina de ratas Wistar y evaluó parámetros clínicos e histológicos al utilizar *Malva sylvestris*, no reportando cambios significativos.

Cultivos Celulares (CC). Tres estudios utilizaron cultivos celulares para evaluar los efectos de extractos herbáceos sobre células provenientes de cavidad oral. Zubair *et al.* (2012) utilizando el linaje de células epiteliales orales H400, simulaban lesiones en tejido realizando un scratch lineal en los cultivos, generando en estos una pérdida de continuidad de 1mm. Posteriormente evaluó la tasa de migración y prolife-

ración celular utilizando extracto de *Plantago major* a diversas concentraciones, reportando resultados significativamente mejores al utilizar el extracto etanólico. Por su parte Kim *et al.*, (2003) con la ayuda de un linaje celular de fibroblastos humanos de mucosa oral, evaluaron, entre otras cosas, el recuento celular, la tasa de proliferación y la actividad metabólica al utilizar diversas concentraciones de *Sophora flavescens*, reportando que al utilizar una concentración del extracto a 100 µg/ml se evidencian las mejoras más significativas en el incremento del número de células y de la actividad metabólica, además del aumento del porcentaje de células en fase S del ciclo celular v/s una disminución de células en fase G0/G1. Chang *et al.* (2015) evaluaron la respuesta a la citotoxicidad inducida por cisplatino en un modelo combinado con scratch lineal, reportando mejoras significativas al utilizar extracto de *Artemisia asiatica* en un linaje de células HaCaT provenientes de queratinocitos humanos.

Dentro de la totalidad de artículos analizados, una revisión sistemática Cochrane (Worthington *et al.*, 2011) estudió múltiples intervenciones para prevenir lesiones de mucositis oral en pacientes bajo tratamiento de cáncer. De los parámetros abordados por dicha revisión, sólo uno correspondía a alternativas fitoterapéuticas, por lo que se revisó la bibliografía de los estudios detallados en el apartado respectivo, se descartaron los estudios coincidentes con los resultados arrojados por nuestra estrategia de revisión, y se incluyó para revisión un único artículo extra que tenía relación con los objetivos del presente estudio correspondiente a Puataweepong *et al.*

Como limitantes de la presente revisión, declaramos aspectos propios de la metodología y aspectos ligados a la indexación de los artículos. Por una parte, es relevante consignar que, para el diseño metodológico de la revisión, se decidió confeccionar las estrategias de búsqueda en base exclusivamente a términos del diccionario MeSH, privilegiando conceptos generales a fin de incluir una amplia variedad de artículos para un primer filtro por lectura de resumen. Sin embargo, el hecho que el diccionario MeSH no contempla aún conceptos como "Oral Wound" o "Oral Ulcer", obligó a escoger términos referidos a la mucosa oral aún más generales de lo que podríamos haber esperado, declinando finalmente por la utilización de "Mouth Mucosa" y "Oral Mucosa", lo que conllevó a que las búsquedas arrojaran un exceso de artículos sin relación con lo estudiado. Por otra parte, y referido a la indexación misma de los artículos, cabe

señalar que, al realizar una revisión de rutina no sistematizada de las citaciones de los artículos seleccionados, evidenciamos la existencia de varios artículos que inicialmente tendrían relación con los conceptos estudiados en esta revisión y sus objetivos, pero debido a una selección, por parte de los respectivos autores, de palabras claves muy específica o poco acertada, no fueron alcanzados por nuestra metodología de búsqueda.

CONCLUSIÓN

Acorde a lo obtenido, los fitofármacos entregan una amplia gama de evidencia de mejorías clínicas e histológicas; existiendo un gran número de artículos científicos que avalan las propiedades benéficas de las plantas y sus componentes activos, sin embargo en cuanto a la cavidad oral, existe un menor número de ensayos clínicos en donde se observen resultados específicos para la mucosa oral. Es necesario ampliar el estudio e inversión en el campo de la fitoterapia, especilamente en lo que concierne a la cicatrización en cavidad oral y sus efectos en la regeneración celular, con el fin de avalar este tipo de terapias.

FUENTES, F.; FAÚNDEZ, F. & ROA, I. Phytotherapies in oral mucosa lesions: reparative properties and clinical application. Systematic review of the literature. *Int. J. Odontostomat.*, 10(3):539-545, 2016.

ABSTRACT: Given the constant exposure to injuries, oral mucosal lesions (OML) and their healing are important issues for dental practice, and it is important to contribute to the restoration of the integrity of the affected area. The use of phytopharmaceuticals as adjuvants in the healing of OML is considered, but even when phytopharmaceuticals are socially valued, there is not always evidence to support them as a therapeutic alternative. This is why we consider it necessary to determine that phytopharmaceuticals effectively exert action on the OMLs, for an evidence-based dental practice. A descriptive exploratory scoping study was carried out, for which MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Korean Journal Database, ProQuest Central, SciELO, Cochrane Library, CUMED, IBECS And LILACS, using the terms MeSH "phytotherapy", "plant extracts", "medicinal plants", "ethnopharmacology", "mouth mucosa" and "oral mucosa". We included articles of the last 15 years written in Spanish, English or Portuguese, being required the study of wounds or ulcerative lesions of the oral mucosa and the evaluation of phytopharmaceuticals as a therapeutic alternative for the resolution of the same. Results: A total of 21 articles were selected for review, 6 for experimental studies in animals, 3 for studies on cell cultures, 11 for clinical trials

and 1 for Cochrane review. According to the obtained, the phytopharmaceuticals deliver a wide range of evidence of clinical and histological improvements; There is a large number of scientific articles that support the beneficial properties of the plants and their active components, however in the oral cavity, there are fewer clinical trials where specific results are observed for the oral mucosa. It is necessary to expand the study and investment in the field of phytotherapy, especially with regard to healing in the oral cavity and its effects on cellular regeneration, in order to support this type of therapies.

KEY WORDS: Phytopharmaceuticals, phytotherapy, ethnopharmacology, healing, oral mucosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avello, L. M. & Cisternas, F. I. Origins and situation of phytotherapy in Chile. *Rev. Med. Chil.*, 138(10):1288-93, 2010.
- Barrera M. R. & Kindelán, B. R. Utilización de la Medicina Natural y Tradicional en pacientes tratados por Ortodoncia con afecciones de la mucosa oral. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 13(3): 2014.
- Bhalang, K.; Thunyakitpisal, P. & Rungsirisatean, N. Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration. *J. Altern. Complement. Med.*, 19(5):429-34, 2013.
- Blumenthal, M.; Busse, W. R.; Goldberg, A.; Gruenwald, J.; Hall, T.; Riggins, C. W. & Rister, R. S. (eds). *The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication, Austin, TX, 1998.
- Chainani-Wu, N.; Madden, E.; Lozada-Nur, F. & Silverman, S. Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 66(5):752-60, 2012.
- Chang, J. W.; Choi, J. W.; Lee, B. H.; Park, J. K.; Shin, Y. S.; Oh, Y. T.; Noh, O. K. & Kim, C. H. Protective effects of Korean red ginseng on radiation-induced oral mucositis in a preclinical rat model. *Nutrit. Cancer*, 66(3):400-7, 2014.
- Chang, J. W.; Hwang, H. S.; Kim, Y. S.; Kim, H. J.; Shin, Y. S.; Jittreetat, T. & Kim, C. H. Protective effect of Artemisia asiatica (Pamp.) Nakai ex Kitam ethanol extract against cisplatin-induced apoptosis of human HaCaT keratinocytes: Involvement of NF-kappa B and Bcl-2-controlled mitochondrial signaling. *Phytomedicine*, 22(6):679-88, 2015.
- Dai, A. W.; Li, Z. Y.; Wang, L. H.; Li, S. Y. & Yang, H. Effect of Yangyin Humo Decoction on oral mucomembranous reaction to radiotherapy. *Chin. J. Integr. Med.*, 15(4):303-6, 2009.
- de Armas, E.; Sarracent, Y.; Marrero, E.; Fernández, O. & Branford-White, C. Efficacy of Rhizophora mangle aqueous bark extract (RMABE) in the treatment of aphthous ulcers: a pilot study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 21(11):1711-5, 2005.
- de Oliveira Ribas, M.; Sousa, M. H.; Sartoretto, J.; Lanzoni, T. A.; Noronha, L. & Acra, L. A. Efeito da Schinus terebinthifolius Raddi sobre o processo de reparo tecidual das lesões ulceradas induzidas na mucosa bucal do rato. *Revista Odonto Ciência*, 21(53):245-52, 2006.
- Dörr, W., Schlichting, S., Bray, M. A., Flockhart, I. R., & Hopewell, J. W. Effects of dexpanthenol with or without Aloe vera extract on radiation-induced oral mucositis: preclinical studies. *Int. J. Radiat. Biol.*, 81(3):243-50, 2005.
- Eisenberg, D. M.; Davis, R. B.; Ettner, S. L.; Appel, S.; Wilkey, S.; Van Rompay, M. & Kessler, R. C. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*, 280(18):1569-75, 1998.
- Felzani, R. Cicatrización de los tejidos con interes en cirugía bucal. Revisión de la literatura. *Acta Odontol. Venez.*, 43(3):310-318, 2005.
- Fernandes, K. P. S.; Bussadori, S. K.; Marques, M. M.; Wadt, N. S. Y., Bach, E., & Martins, M. D. Healing and cytotoxic effects of Psidium guajava (Myrtaceae) leaf extracts. *Braz. J. Oral Sci.*, 9(4):449-54, 2015.
- Holetz, F. B.; Pessini, G. L.; Sanches, N. R.; Cortez, D. A.; Nakamura, C. V. & Filho, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 97(7):1027-31, 2002.
- Kaileh, M.; Vanden Berghe, W.; Boone, E.; Essawi, T. & Haegeman, G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J. Ethnopharmacol.*, 113(3):510-16, 2007.
- Kim, H. A., You, H. K., Shin, H. S., Kim, Y. C., Kang, T. H., Yu, H. H., & You, Y. O. Effects of aqueous extract of Sophora flavescens on the expression of cell cycle regulatory proteins in human oral mucosal fibroblasts. *Am. J. Chin. Med.*, 31(4):563-72, 2003.
- Kovalik, A. C.; Bisetto, P.; Pochapski, M. T.; Campagnoli, E. B.; Pilatti, G. L.; & Santos, F. A. Effects of an orabase formulation with ethanolic extract of Malva sylvestris L.

- in oral wound healing in rats. *J. Med. Food*, 17(5):618-24, 2014.
- Kumarasamyraja, D.; Jeganathan, N. S. & Manavalan, R. A Review on Medicinal Plants with Potential Wound Healing Activity. *Int. J. Pharma Sciences*, 2(4):105-11, 2012.
- Mansour, G.; Ouda, S.; Shaker, A. & Abdallah, H. M. Clinical efficacy of new aloe vera-and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J. Oral Pathol. Med.*, 43(6):405-9, 2014.
- Martins, M. D.; Marques, M. M.; Bussadori, S. K.; Martins, M. A.; Pavesi, V. C.; Mesquita-Ferrari, R. A. & Fernandes, K. P. Comparative analysis between Chamomilla recutita and corticosteroids on wound healing. An *in vitro* and *in vivo* study. *Phytother Res.*, 23(2):274-8, 2009.
- Morales, S. M. A, González, P. E. A. & Morales, M. J. P. *Fitoterapia, medicamentos herbales y automedicación*. En: Plantas Medicinales y Medicina Natural. Chateaufeuf, R. & Benavides, M. (ed.). Editorial Ocho Libros, Santiago, Chile, 2014.
- Portillo, A.; Vila, R.; Freixa, B.; Adzet, T. & Cañigueral, S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 76(1):93-8, 2001.
- Puatawepong, P.; Dhanachai, M.; Dangprasert, S.; Sithatani, C.; Sawangsilp, T.; Narkwong, L.; Puttikaran, P. & Intragumtornchai, T. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomedicine*, 3(4):375-82, 2009.
- Rivarola de Gutierrez, E.; Di Fabio, A.; Salomón, S. & Lanfranchi, H. Topical treatment of oral lichen planus with anthocyanins. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 19(5):e459, 2014.
- Steinmann, D.; Eilers, V.; Beynenson, D.; Buhck, H. & Fink, M. Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucositis: a preliminary observational study. *Altern. Ther. Health Med.*, 18(4):12-8, 2012.
- Su, C. K.; Mehta, V.; Ravikumar, L.; Shah, R.; Pinto, H.; Halpern, J.; Goffinet, D. & Le, Q. T. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60(1):171-7, 2004.
- Tamayo, C. Fitoterapia basada en la evidencia. *Revista de Fitoterapia*, 6(S1):55-60 2006.
- Tanideh, N.; Tavakoli, P.; Saghiri, M. A.; Garcia-Godoy, F.; Amanat, D.; Tadbir, A. A. & Tamadon, A. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical Calendula officinalis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 115(3):332-338, 2013.
- Umeki, H.; Tokuyama, R.; Ide, S.; Okubo, M.; Tadokoro, S.; Tezuka, M.; Tatehara, S. & Satomura, K. Leptin promotes wound healing in the oral mucosa. *PLoS One*, 17;9(7):e101984, 2014.
- Worthington, H. V.; Clarkson, J. E.; Bryan, G.; Furness, S.; Glenny, A. M.; Littlewood, A.; McCabe, M. G.; Meyer, S. & Khalid, T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 13;(4):CD000978, 2011.
- Wu, M. H.; Yuan, B.; Liu, Q. F. & Wang, Q. Study of Qingre Liyan Decoction in treating and preventing acute radioactive oral mucositis. *Chin. J. Integr. Med.*, 13(4):280-4, 2007.
- You, W. C., Hsieh, C. C., & Huang, J. T. Effect of extracts from indigowood root (*Isatis indigotica* Fort.) on immune responses in radiation-induced mucositis. *J. Altern. Complement. Med.*, 15(7):771-8, 2009.
- Zagorodnyaya, E. B.; Oskol'skii, G. I.; Basharov, A. Y.; Lushnikova, E. L.; Nepomnyashchikh, L. M. & Zagorodnii, A. S. biopolymeric film containing bioactive naphthoquinone (Shikonin) in combined therapy of Inflammatory destructive lesions in the buccal mucosa. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 156(2):232-5, 2013.
- Zubair, M.; Ekholm, A.; Nybom, H.; Renvert, S.; Widen, C. & Rumpunen, K. Effects of Plantago major L. leaf extracts on oral epithelial cells in a scratch assay. *J. Ethnopharmacol.*, 141(3):825-30, 2012.

Dirección para correspondencia:
Ignacio Roa Henríquez
Unidad de Morfología
Depto. Ciencias Básicas Biomédicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Talca
Av. Lircay s/n
Talca - CHILE

E-mail: iroa@utalca.cl

Recibido : 06-08-2016
Aceptado: 21-11-2016