

Artículo Original

Eficacia clínica del extracto de Matico (*Piper angustifolium*) en la evolución de la cicatrización de heridas por estomatitis aftosa recidivante

Clinical efficacy of Matico extract (Piper angustifolium) in the evolution of wound healing due to recurrent aphthous stomatitis

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.614.017>

Tiana Rojas Uribe^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-0502-7013>

Janeth Salvador Arroba¹

<https://orcid.org/0000-0003-1667-4328>

Tatiana Silva Barrera¹

<https://orcid.org/0000-0000-0000>

Estela Villacis Lascano¹

<https://orcid.org/0000-0000-0000>

Recibido: 09/08/2021

Aceptado: 25/10/2021

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es un trastorno ulcerativo doloroso cíclico que comúnmente afecta la mucosa oral. Factores locales y sistémicos como trauma, sensibilidad alimentaria, deficiencias nutricionales, condiciones sistémicas y desórdenes inmunológicos están asociados con el desarrollo de la enfermedad. Debido a las similitudes en las características de las úlceras pépticas y las úlceras aftosas orales, parece razonable suponer que *Helicobacter pylori* podría desempeñar un papel en el desarrollo de la EAR. Las especies de *Piper* son plantas aromáticas que se utilizan como especias en la cocina, pero sus metabolitos secundarios también han mostrado efectos biológicos sobre la salud humana. El objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre *H. pylori* y EAR y el efecto cicatrizante del extracto Matico sobre las úlceras bucales. Se reclutó a cuarenta sujetos con EAR. Los participantes fueron asignados al azar al grupo de prueba o al grupo de control. El tamaño y número de las úlceras se registraron el día 1 (valor inicial) y el día 30 (valor final). El tamaño de las úlceras, presencia de pseudomembranas y halos eritematosos fueron estadísticamente significativas en relación a la positividad de *H. pylori* ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre la morfología, número y localización de las aftas ($p > 0,05$). El grupo que recibió el extracto tuvo un porcentaje de mejoría en la reducción del número de aftas del 65% el día final de evaluación en comparación de sólo un 25% del grupo que no recibió el extracto Matico.

Palabras clave: Estomatitis aftosa recurrente, *Helicobacter pylori*, extracto Matico

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a cyclic painful ulcerative disorder that commonly affects the oral mucosa. Local and systemic factors such as trauma, food sensitivity, nutritional deficiencies, systemic conditions, immunological disorders and genetic polymorphisms are associated with the development of the disease. Because of similarities in the characteristics of peptic ulcers and oral aphthous ulcers, it seems reasonable to hypothesize that *Helicobacter pylori* could play a role in the development of RAS. *Piper* species are aromatic plants used as spices in the kitchen, but their secondary metabolites have also shown biological effects on human health. The aim of the present study was to determine the relationship between *H. pylori* and RAS and the healing effect of Matico extract on mouth ulcers. Forty subjects with RAS were recruited. The participants were randomly allocated to the test group or the control group. The size and number of ulcers were recorded on day 1 (initial value) and day 30 (final value). The size of the ulcers, the presence of pseudomembranes and erythematous halos were statistically significant in relation to the positivity of *H. pylori* ($p < 0.05$). There were no significant differences between the morphology, number and location of the canker sores ($p > 0.05$). The group that received the extract had a percentage improvement in the reduction of the number of canker sores of 65% on the final day of evaluation compared to only 25% of the group that did not receive the Matico extract.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, *Helicobacter pylori*, Matico extract.

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato Ecuador.

*Autor de Correspondencia: ua.tiana.rojas@uniandes.edu.ec

Introducción

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es una afección muy común caracterizada por úlceras orales recurrentes, redondas, pequeñas o múltiples, solitarias, con halos eritematosos y márgenes circunscritos. La aparición de las úlceras dolorosas es periódica y el inicio suele ser durante la niñez y tiende a disminuir en severidad con la edad. Asimismo, McCullough *et al.*, (2007) reportan que la aparición de estas úlceras suele ser durante la infancia y tienden a disminuir en frecuencia y gravedad con la edad. Se ha informado que tanto hombres como mujeres se ven afectados por igual y que la EAR es la forma más común de ulceraciones orales en niños con una edad máxima de aparición entre los 10 y los 19 años de edad. El diagnóstico de EAR se basa en fundamentos clínicos, pero la etiología y patogenia siguen sin estar claras. Se ha sugerido que factores locales y sistémicos afectan el desarrollo de EAR (Gomes *et al.*, 2016).



Algunos factores predisponentes incluyen trauma, cambios hormonales, dieta, deficiencias nutricionales, enfermedad celíaca y trastornos inmunológicos (McCullough *et al.*, 2007). En cuanto a las deficiencias nutricionales, algunos estudios han encontrado niveles reducidos de hierro, vitamina B3 y B12, vitamina C y ácido fólico (Gomes *et al.*, 2016). La prevalencia de EAR está entre el 5% y el 25% en la población general y se ha informado que ha llegado al 50-60% en grupos seleccionados.

Por otra parte, el diagnóstico de EAR se basa en la historia, los hallazgos clínicos y las lesiones observadas pueden variar de una a varias redondeadas, superficiales, úlceras dolorosas y recurrentes en episodios de unos pocos días a unos meses. Existen al menos 5 formas clínicas de EAR, pero las más comunes son las úlceras menores (MeAER), mayores (MaEAR) y herpetiformes (HF). La MeEAR es la más frecuente y afecta aproximadamente al 80% de los pacientes con la afección. Las aftas son pequeñas, redondas u ovaladas, por lo general con una pseudomembrana gris-blanca y un halo eritematoso. Suele aparecer en superficies no queratinizadas, especialmente en la mucosa labial y bucal y en el suelo de la boca, aunque es infrecuente en la encía, el paladar o la parte posterior de la lengua (Giannetti *et al.*, 2018). Las aftas suelen curar dentro de 10-14 días (Edgar *et al.*, 2017). La MaEAR es una forma grave de la enfermedad que se puede observar en aproximadamente el 10% de los pacientes y las úlceras en esta forma pueden medir más de 1 cm y a menudo se desarrollan en los labios, el paladar blando y la faringe (Manfredini *et al.*, 2021).

En relación a la etiología de la EAR, se ha descrito ampliamente la intervención de *Helicobacter pylori*, una bacteria con forma espiralada, gramnegativa y que habitualmente se encuentra en la mucosa gástrica. En algunos casos la infección por este microorganismo llega a ser severa, además de transmisible y se ha reportado que puede estar relacionada con úlceras pépticas y duodenales, carcinoma gástrico y linfomas no Hodgkin de tejido linfoide asociado a su huida (Navabi *et al.*, 2011). Según las estadísticas, 20-30% de los adultos personas en los países desarrollados y más del 90% de ellos en los países en desarrollo probablemente estén infectados por esta bacteria. La infección por este patógeno cursa básicamente de manera asintomática y la persona será portadora durante toda su vida, hasta el momento en que se realice la terapia de erradicación (Afghari *et al.*, 2011).

En lo que respecta al tratamiento contra la bacteria, además de la tradicionalmente conocida terapia con antibióticos orales, también se han descrito actividades antimicrobianas de las plantas de *Piper* en la periodontitis crónica, así como en el tratamiento contra *H. pylori*, además del efecto en la disminución de la entrada de la toxina del mismo a las células epiteliales gástricas. Además de las actividades farmacológicas antes mencionadas diferentes investigaciones también han indicado que estas plantas son activas como agentes antidiabéticos, antiulcerosos, diuréticos y anestésicos locales (Durant-Archibold *et al.*, 2018). La mayor parte de la información sobre las diversas actividades biológicas de las plantas de *Piper* se ha derivado de estudios *in vitro*, mientras que los estudios *in vivo* y de toxicología todavía son algo limitados. Sin embargo, se puede observar que estas plantas tienen un potencial de focalización múltiple, y sus mecanismos de acción subyacentes están a la espera de ser explorados (Salehi *et al.*, 2019; Gamboa *et al.*, 2018).

Un ejemplo de la planta de *Piper* lo constituye *P. angustifolium*, del que se obtiene el extracto Matico, este se utiliza tradicionalmente como antiséptico y para tratar lesiones cutáneas asociadas a estomatitis, leishmaniasis, vaginitis y trastornos hepáticos. Por otro lado, se ha informado ampliamente sobre los usos tradicionales de *P. angustifolium*. Según el informe, un extracto elaborado a partir de las hojas de *P. angustifolium* es un estimulante aromático, diurético y astringente; las hojas se utilizan internamente en el tratamiento de problemas gástricos e intestinales, incluidas úlceras aftomatosas orales y pépticas, diarrea y disentería; el Matico se utiliza comúnmente en Bolivia y Perú para tratar hemorragias internas como las rectales y hemorroides, y las del tracto urinario. Las hojas, aplicadas externamente como decocción, también son un remedio valioso para heridas menores, picaduras de insectos y piel inflamada, o se utilizan como enjuague bucal y ducha vaginal (Salehi *et al.*, 2019; Bosquiroli *et al.*, 2015).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con el propósito de valorar la eficacia clínica del extracto de Matico (*Piper angustifolium*) en la evolución de la cicatrización de heridas por estomatitis aftosa recidivante, en pacientes de la Unidad de Atención Odontológica Uniandes en el área de Cirugía Bucal. El estudio se realizó entre enero y mayo de 2016. Se obtuvo el consentimiento autorizado de los participantes en el estudio reforzando el requisito de voluntariedad, por la que pueden no continuar en el estudio en cualquiera de sus fases.

Se partió de un universo compuesto por 76 estudiantes con estomatitis aftosa recidivante que acudieron a la consulta en el periodo comprendido entre enero y marzo de 2016; de estos se seleccionó 40 participantes. Como criterio de inclusión se estableció la voluntariedad de participación en el estudio; y como criterios de exclusión se consideraron el haberse realizado una exodoncia en el último mes o, presentar enfermedades periodontales o gingivales.

Diseño, estructura y validación de los instrumentos

La revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes participantes permitió obtener información de tipo sociodemográfica y clínica tales como nombre y apellidos, sexo, edad, datos acerca de las enfermedades crónicas que padecen, y tratamientos clínicos entre otros elementos de interés para la investigación.

- Encuesta a estudiantes y profesores. Permitió explorar aspectos relacionados con el conocimiento acerca del Matico y su utilización en odontología.
- Observación a pacientes. Hizo posible conocer el tiempo de cicatrización post-exodoncia, con y sin utilización del extracto de Matico como agente cicatrizante. La evaluación clínica a los estudiantes se realizó en dos momentos, a saber, el día 1 (condición inicial previa al uso del extracto Matico) y el día 30 (posterior al uso del extracto).

La encuesta en su primera versión resultó integrada por preguntas que debieron ser respondidas por escrito, las cuales fueron de alternativa múltiple y mayormente dicotómicas, en las que se abordaron los conocimientos acerca del uso del Matico y sus efectos, así como experiencias en torno a la cicatrización post-exodoncia.

Con el propósito de comprobar la calidad del instrumento se realizó una prueba piloto, con vistas a facilitar la comprensión del mismo por parte de los participantes, así como identificar aspectos que contribuyan a su perfeccionamiento y el tiempo necesario para llenar el cuestionario. Posteriormente se aplicó el instrumento a 12 estudiantes y 2 odontólogos en calidad de voluntarios, de modo que fue posible conocer el tiempo de trabajo y el ritmo de interés. Fueron fusionados varios ítems y se optimizó el número de alternativas en algunas de las preguntas cerradas. Así, manteniendo los contenidos a explorar el instrumento finalmente quedó con 6 ítems de tipo dicotómico.

Fueron realizados los análisis de la consistencia interna a ambos instrumentos aplicados, por lo que se calcularon los valores de los coeficientes de homogeneidad Alpha de Cronbach y con correlaciones de Pearson de todos los ítems con el total. En el caso de la encuesta aplicada a los profesionales odontólogos, la consistencia interna para la escala total en este estudio ha sido de 0,77; considerado como un valor satisfactorio de fiabilidad del instrumento evaluado. Las correlaciones de los ítems con el total fueron significativas ($p < 0,01$) y sus valores fueron altos en la totalidad de los ítems.

Procedimientos

Se precisó formar y adiestrar un equipo de encuestadores que fueron seleccionados entre miembros del personal de salud, resultando finalmente un grupo integrado por 8 técnicos auxiliares en odontología, a los que se les explicó el objetivo de la investigación y sus fases, no siendo necesaria otra forma de capacitación.

Detección molecular de *H. pylori* en cavidad bucal

Se obtuvieron muestras de saliva para la detección del ácido nucleico de *H. pylori* a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e inmediatamente congeladas en recipientes individuales y se sometieron extracción de ADN utilizando 1 ml de la muestra biológica (Patel *et al.*, 2014). Para preparar el ADN de la saliva, se añadió un volumen del tampón de digestión y 100 g/ml de proteinasa K y se incubaron a 55 °C durante 3 h. El ADN se extrajo dos veces con un volumen igual de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (25: 24: 1) y se precipitó con 3 mol de acetato de sodio y 0,7 ml de volumen de isopropanol. Los sedimentos de ADN enjuagados y secos se disolvieron en tampón Tris-EDTA (Tris 10 mmol, EDTA 1 mmol y pH 8,0). La concentración y la calidad de las preparaciones de ADN se determinaron espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 260 nm y 280 nm mediante electroforesis en gel de agarosa. Las preparaciones de ADN se almacenaron a -20°C (Momtaz *et al.*, 2012).

Se utilizaron muestras de ADN de *H. pylori* como controles positivos para los genes ureC, cagA y vacA, y agua destilada estéril como control negativo. Todas las mezclas de PCR se prepararon en un volumen de 25 µL que contenían tampón de PCR 1X, 0,4 µmol de cada cebador, 0,3 U de Taq ADN polimerasa y 2 µL de muestra de ADN. La mezcla se colocó en un termociclador (Eppendorf Mastercycler 5330) y los productos de PCR se visualizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 1,5%, se utilizó como intercalador el bromuro de etidio y se examinaron con luz ultravioleta (Wang *et al.*, 2002).

Análisis de datos

Para analizar las variables cualitativas se empleó la frecuencia absoluta y el porcentaje. Se realizó la prueba Chi-cuadrado corrección de Yates, técnica no paramétrica para dos variables cualitativas para identificar correlación, que permitió la búsqueda de asociación entre las variables aplicación de extracto de Matico con tipo de cicatrización y presencia de dolor, (Tablas de contingencia 2x2). Para todas las pruebas de hipótesis se empleó un $\alpha=0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se observan los hallazgos clínicos de los 40 estudiantes participantes en el estudio, en la misma se refleja que, hubo asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la presencia del microorganismo en los participantes y el tamaño de la lesión, la presencia de pseudomembranas y de halo eritematoso, con valores del estadígrafo de 0,008; 0,001 y 0,049 respectivamente. Mientras que, no se evidenció asociación entre la presencia de *H. pylori* y el resto de las variables estudiadas (número, morfología y localización de las aftas, y los síntomas expresados por los participantes).

Tabla 1. Caracterización clínica inicial según la positividad de *Helicobacter pylori*

Caracterización clínica	N=40	<i>Helicobacter pylori</i>		Estadística			
		n	%	Positivo (n=23)	Negativo (n=17)	χ^2 ($\alpha=0,05$)	Valor p
Número de aftas	1-5	26	65	12	14	3,92	0,14
	6-10	9	22,5	7	2		
	>10	5	12,5	4	1		
Tamaño	<10mm	29	72,5	13	16	6,93	0,008*
	>10mm	11	27,5	10	1		
Morfología	Redondas u ovaladas	32	80	17	15	1,253	0,263
	Irregulares	8	20	6	2		
Pseudomembranas	Presentes	22	55	18	4	11,83	0,001*
	Ausentes	18	45	5	13		
Halo eritomatoso	Presentes	19	47,5	14	5	3,879	0,049*
	Ausentes	21	52,5	9	12		
Localización	Mucosa queratinizada	9	22,5	6	3	0,399	0,527
	Mucosa no queratinizada	31	77,5	17	14		
Síntomas	Dolor	37	92,5	22	15	3,903	0,272
	Inflamación	35	87,5	21	14		
	Fiebre	6	15	5	1		
	Sensibilidad	24	60	19	5		

* Estadísticamente significativo $\alpha < 0,05$

Por otra parte, al comparar a las características clínicas de las aftas y la signología en el grupo de estudiantes participantes y la condición no haber recibido tratamiento con el extracto Matico y los que sí lo hicieron, podemos observar la evolución de los parámetros en el día 1 versus el día 30 posterior a la aplicación del extracto tabla 2. En la misma se refleja que el grupo que recibió el extracto tuvo un porcentaje de mejoría en la reducción del número de aftas del 65% el día final de evaluación en comparación de sólo un 25% del grupo que no recibió el extracto Matico en el mismo día de evaluación. Similar resultado se nota en la disminución del tamaño de las aftas, presencia de pseudomembranas y halo eritematoso. En igual forma se aprecia con los síntomas reportados, donde el porcentaje de mejoría es mayor en los participantes al que se les administró el extracto y viendo la regresión de signos y síntomas el día 30 pos-tratamiento.

Tabla 2. Efecto del extracto matico en la evolución de estomatitis aftomatosa recidivante

Caracterización clínica	Extracto Matico <i>Piper angustifolium</i>	Extracto Matico <i>Piper angustifolium</i>					
		SIN (n=20)			CON (n=20)		
		Día 1	Día 30	% Mejoría	Día 1	Día 30	% Mejoría
Número de aftas	1-5	14	11		12	5	
	6-10	4	3	25,0	5	2	65,0
	>10	2	2		3	0	
Tamaño	<10mm	13	16	15,0	16	20	20,0
	>10mm	7	4		4	0	
Pseudomembranas	Presentes	9	7	10,0	13	4	45,0
Halo eritomatoso	Presentes	10	6	20,0	9		45,0
Síntomas	Dolor	17	14	15,0	20	8	60,0
	Inflamación	16	11	25,0	19	7	60,0
	Fiebre	4	2	10,0	2	0	10,0
	Sensibilidad	11	9	10,0	13	3	50,0

Así mismo, al evaluar el tiempo de mejoría de la EAR en los estudiantes que recibieron el extracto Matico y los que no, se aprecia claramente que la cantidad de días para evidenciar la recuperación fue casi la mitad del tiempo en el grupo que recibió el tratamiento contra los que no fueron tratados. Además, que en el grupo con el extracto se manifestaron de nuevo algunos síntomas en un 40% de ellos; mientras que en el grupo contrario el porcentaje de recurrencias fue mayor (60%) figura 1. Con extracto Matico el tiempo de mejoría fue de $11 \pm 7,4$ días y la recidivancia alcanzó el 40%. Sin extracto Matico el tiempo de mejoría fue de $20 \pm 8,46$ días y la recidivancia alcanzó el 60%.



Figura 1. Tiempo del efecto del extracto matico en la mejoría de la estomatitis aftomatosa recidivante

Discusión

La estomatitis aftosa recurrente es una situación dolorosa, caracterizada por úlceras necrotizantes de la mucosa oral que persisten, remiten y reaparecen por diferentes períodos. Aunque la enfermedad es autolimitada, el dolor y la ulceración pueden incapacitar a los pacientes e impedirles realizar su actividad diaria. Esto significa que se reducirá la calidad de sus vidas. Para manejar este problema se recomiendan terapias para aliviar el dolor, una buena higiene bucal, una pasta de dientes adecuada y un sedante. Sin embargo, dado que la naturaleza exacta de EAR sigue sin estar clara, no hay ningún tratamiento disponible en este momento. Conociendo que *H. pylori* tiene un papel en el desarrollo de EAR, podemos disminuir la frecuencia y la severidad de las lesiones, evitando que el microorganismo colonice la mucosa bucal mediante enjuagues bucales con clorhexidina o irrigación y desarrollando la higiene bucal mediante la eliminación mecánica de la placa (Navabi *et al.*, 2011). En el presente estudio se demostró asociación significativa entre la infección de *H. pylori* (detección de ADN en muestra de saliva) y la presencia de estomatitis aftomatosa; hallazgo que se correlaciona con un estudio en Canadá (Birek *et al.*, 1999) con datos consistentes que sugieren que *H. pylori* está asociado frecuentemente con úlceras aftosas orales recurrentes e indicaron que la saliva actúa como fuente probable de contaminación. De igual forma, los resultados de Elsheikh y Mahfouz (2005) apoyan un posible papel causal de *H. pylori* en ulceraciones aftosas recurrentes con una distribución característica y afinidad por los tejidos linfoides asociados a las mucosas de la faringe; determinación del patógeno hecha por la reacción en cadena de la polimerasa. En otra investigación realizada en Turquía (Taş *et al.*, 2013) proporcionaron evidencia que apoya el efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* en pacientes con estomatitis aftosa recurrente, postulando que el mecanismo subyacente podría ser el aumento de los niveles de vitamina B12 después de la erradicación de la infección. Otro estudio exploró la posibilidad de colonización por *H. pylori* en el tracto gastrointestinal de pacientes con EAR, aquí la mayoría de los participantes con úlceras orales aftomatosas poseían anticuerpos séricos IgG específicos contra la bacteria en un 70,8% e IgA en saliva hasta en un 33,8% (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2005).

Los pacientes con EAR suelen experimentar sensaciones de ardor prodrómico que duran de 2 a 48 horas antes de que aparezca una úlcera, éstas son redondas con márgenes eritematosos bien definidos y un centro ulcerado poco profundo cubierto por una pseudomembrana fibrinosa gris amarillento. Las úlceras por EAR generalmente se desarrollan en la mucosa oral no queratinizada, siendo la mucosa bucal y labial los sitios más comunes, y duran aproximadamente de 10 a 14 días sin formación de cicatrices (Akintoye y Greenberg, 2014). Este estudio reveló una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *H. pylori* y la aparición de pseudomembranas o halo eritematoso en las úlceras orales. Estos hallazgos coinciden con los descritos por Rivera (2019), quien caracterizó las aftas como ulceraciones idiopáticas ovaladas de diferentes tamaños con bordes limpios rodeados de un halo eritematoso. En el centro de la ulceración, el fondo de ojo necrótico está cubierto con un exudado fibrinoso amarillo-blanco. Por otra parte, las úlceras se presentan típicamente en la mucosa no masticatoria de las mejillas, los labios, las superficies ventrales y laterales de la lengua, la encía no adherida y, ocasionalmente, el paladar blando (Cui *et al.*, 2016). Las lesiones del EAR son autolimitadas (aftosis simple) y se resuelven en 1-2 semanas en la mayoría de los pacientes. En los afectados por la enfermedad, las úlceras pueden comprometer importantes funciones diarias, como la nutrición, el habla y la higiene bucal, y afectar la calidad de vida (Rajan *et al.*, 2014). Esto es importante, considerando que las lesiones pueden durar > 2 semanas, con episodios recurrentes en un período de 1-4 meses (11).

En relación al uso farmacológico de origen botánico para el tratamiento de la estomatitis aftomatosa recidivante podemos señalar que algunas especies de *Piper* tienen un perfil simple, mientras que otras, como *P. nigrum*, *P. betle*, *P. auritum* y *P. angustifolium* contienen conjuntos muy diversos de metabolitos secundarios y estos fitoquímicos presentes son responsables de su uso en la medicina tradicional para tratar varias enfermedades en todo el mundo (Salehi *et al.*, 2019). En relación a esto, este estudio demostró el efecto de mejoría que ocasionó el extracto Matico en el grupo de participantes que recibieron el mismo en relación a la disminución en el número de aftas, su tamaño, disminución sustancial de la presencia de pseudomembranas y halos eritematosos en las úlceras. Se conoce ampliamente que varios metabolitos de las plantas de *Piper* spp. podrían usarse como conservantes de alimentos debido a su potencial antioxidante y antimicrobiano y, en relación a la primera propiedad esta pudiera ser hasta más importante en comparación con los antioxidantes sintéticos (Kapoor *et al.*, 2009). De hecho, *Piper* spp. ha demostrado actividades antibacterianas y antifúngicas contra patógenos humanos como *C. albicans*, *E. coli*, *Aspergillus* spp., *Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp. y *Salmonella* spp. Además, varias especies de *Piper*, en particular, se utilizan para tratar enfermedades parasitarias en África, Asia y América Latina. Para ejemplificar tal consideración, se han publicado varios estudios clínicos han demostrado efectos positivos de los extractos naturales en la reducción del dolor y la duración de las úlceras bucales (Wen *et al.*, 2021). Los extractos naturales contienen varios tipos de metabolitos secundarios como flavonoides, polifenoles y polisacáridos lipofílicos solubles en agua; Se ha informado que estos ingredientes bioactivos se asocian principalmente a efectos anti-adherencia y antiinflamatorios debido a su estimulación de la respuesta inmune al incrementar la producción de células T y neutrófilos polimorfonucleares, así como la activación de macrófagos y monocitos (Allegra, 2019).

Más allá de los usos previamente expuestos de las especies de *Piper* en la medicina tradicional, estas plantas han mostrado sus efectos biológicos en diferentes estudios *in vitro* e *in vivo* y en estudios clínicos. Las enfermedades crónicas y los trastornos neurodegenerativos son las principales causas de discapacidad y muerte en todo el mundo. Las

especies de *Piper* han demostrado poseer potencial terapéutico y preventivo contra varios trastornos crónicos debido a sus actividades antiproliferativas, antiinflamatorias y neurofarmacológicas. En conjunto, los estudios desarrollados con especies de *Piper* afirman que estas plantas son candidatas potenciales para el tratamiento de enfermedades basadas en la inflamación. Por lo tanto, se deben realizar más esfuerzos para investigarlas utilizando estudios bien diseñados debido a su uso generalizado.

Conflicto de intereses

Ningun conflicto declarado.

Agradecimientos

Aquí los agradecimientos.

Referencias

- Afghari, P., Khazaei, S., Kazemi, S., Savabi, O., Keshteli, A. H., & Adibi, P. (2011). The role of *Helicobacter pylori* in the development of recurrent aphthous stomatitis: SEPAHAN systematic review no. 9. Dental research journal, 8(Suppl 1), S2–S8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556289/> (Acceso may 2021).
- Akintoye, S., & Greenberg, M. (2014). Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 58(2), 281-97. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>
- Albanidou-Farmaki, E., Giannoulis, L., Markopoulos, A., Fotiadis, S., Aggouridaki, X., Farmakis, K. & Papanayotou, P. (2005). Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 11(1); 22-6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01053.x>
- Allegra, M. (2019). Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Plants Extract. Antioxidants (Basel). 14, 8(11), 549. <https://doi.org/10.3390/antiox8110549>
- Birek, C., Grandhi, R., McNeill, K., Singer, D., Ficarra, G., & Bowden, G. (1999). Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 28(5), 197–203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02024.x>
- Bosquioli, L., Dos Santos Ferreira, A. C., Farias, K. S., da Costa, E. C., Matos, M., Kadri, M., Rizk, Y. S., Alves, F. M., Perdomo, R. T., Carollo, C. A., & Pinto de Arruda, C. C. (2017). In Vitro antileishmania activity of sesquiterpene-rich essential oils from Nectandra species. Pharmaceutical biology, 55(1), 2285–2291. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803>
- Cui, R. Z., Bruce, A. J., & Rogers, R. S., 3rd (2016). Recurrent aphthous stomatitis. Clinics in dermatology, 34(4), 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.020>
- Durant-Archibold, A. A., Santana, A. I., & Gupta, M. P. (2018). Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus Piper in Panama: A review. Journal of ethnopharmacology, 217, 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.008>
- Edgar, N. R., Saleh, D., & Miller, R. A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 10(3), 26–36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367879/> (Acceso may 2021).
- Elsheikh, M. & Mahfouz, M. (2005). Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 131(9), 804-8. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.9.804>
- Gamboa, F., Muñoz, C., Numpaque, G., Sequeda-Castañeda, L., Gutierrez, S. & Tellez, N. (2018). Antimicrobial Activity of *Piper marginatum* Jacq and *Ilex guayusa* Loes on Microorganisms Associated with Periodontal Disease. Int J Microbiol. 4147383. <https://doi.org/10.1155/2018/4147383>
- Giannetti, L., Murri Dello Diago, A., & Lo Muzio, L. (2018). Recurrent aphtous stomatitis. Minerva stomatologica, 67(3), 125–128. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04137-77>
- Gomes, C.C., Gomez, R.S., Zina, L.G. & Amaral F.R. (2016). Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 21(2), e187-e191.. <https://doi.org/10.4317/medoral.20872>
- Kapoor, I. P., Singh, B., Singh, G., De Heluani, C. S., De Lampasona, M. P., & Catalan, C. A. (2009). Chemistry and in vitro antioxidant activity of volatile oil and oleoresins of black pepper (*Piper nigrum*). Journal of agricultural and food chemistry, 57(12), 5358–5364. <https://doi.org/10.1021/jf900642x>

- Manfredini, M., Guida, S., Giovani, M., Lippolis, N., Spinass, E., Farnetani, F., Dattola, A., Di Matteo, E., Pellacani, G., & Giannetti, L. (2021). Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatology practical & conceptual*, 11(4), e2021099. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a99>
- McCullough, M. J., Abdel-Hafeth, S., & Scully, C. (2007). Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices?. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 36(10), 615–620. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00589.x>
- Momtaz, H., Souod, N., Dabiri, H., & Sarshar, M. (2012). Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World journal of gastroenterology*, 18(17), 2105–2111. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2105>
- Navabi, N., Aramon, M., & Mirzazadeh, A. (2011). Does the presence of the *Helicobacter pylori* in the dental plaque associate with its gastric infection? A meta-analysis and systematic review. *Dental research journal*, 8(4), 178–182. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.86033>
- Patel, S. K., Pratap, C. B., Jain, A. K., Gulati, A. K., & Nath, G. (2014). Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard?. *World journal of gastroenterology*, 20(36), 12847–12859. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12847>
- Rajan, B., Ahmed, J., Shenoy, N., Denny, C., Ongole, R., & Binnal, A. (2014). Assessment of quality of life in patients with chronic oral mucosal diseases: a questionnaire-based study. *The Permanente journal*, 18(1), e123–e127. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-095>
- Rivera C. (2019). Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomedical reports*, 11(2), 47–50. <https://doi.org/10.3892/br.2019.1221>
- Salehi, B., Zakaria, Z., Gyawali, R., Ibrahim, S., Rajkovic, J. & Shinwari, Z. (2019). *Piper* Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Molecules*. 24(7), 1364. <https://doi.org/10.3390/molecules24071364>
- Taş, D., Yakar, T., Sakalli, H. & Serin, E. (2013). Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 42(1):89-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x>
- Momtaz, H., Souod, N., Dabiri, H., & Sarshar, M. (2012). Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World journal of gastroenterology*, 18(17), 2105–2111. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2105>
- Wen, S. D., Sans-Serramitjana, E., Santander, J. F., Sánchez, M. R., Salazar-Aguilar, P., Zepeda, A. B., Alvarado, S. I., & Miranda, I. B. (2021). Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(10), e1038–e1048. <https://doi.org/10.4317/jced.58567>