

Avances y perspectivas en films bucales aplicados en odontología

Advances and perspectives in buccal films applied in dentistry

 Guamán-Álvarez, Jhuliana Maribel¹  Sarmiento-Ordoñez, Jessica^{1,2}  Sarmiento-Criollo, Patricio¹  Pacheco-Quito, Edisson-Mauricio^{1,2*}

¹Unidad Académica de Salud y Bienestar, Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca, 010105 Cuenca, Ecuador.

²Grupo de investigación: Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología, Jefatura de Investigación e Innovación, Universidad Católica de Cuenca, 010105 Cuenca, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: Pacheco-Quito, E-M. Unidad Académica de Salud y Bienestar, Grupo de investigación: Innovación y desarrollo farmacéutico en Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Correo electrónico: epachecoq@ucacue.edu.ec Cuenca-Ecuador.

Fuente de Apoyo: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Conflicto de Interés: Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: Agradecemos a la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, por el apoyo brindado en el desarrollo de este trabajo.

Received/Recibido: 11/28/2021 Accepted/Aceptado: 03/15/2022 Published/Publicado 04/30/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6625099>

Resumen

Los films o películas bucales son formas farmacéuticas desarrolladas a partir de polímeros de origen natural, semisintético o sintético, las cuales se disponen en forma de láminas delgadas capaces de adherirse a la mucosa bucal, sublingual o lingual, permitiendo la administración de fármacos con efecto local o sistémico. El objetivo de este estudio es recopilar, caracterizar y analizar información relevante y actualizada sobre los films bucales y sus aplicaciones terapéuticas en el campo odontológico. Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de profundizar conocimientos referentes a la aplicabilidad de estas formulaciones en patologías orales. Los films bucales son formas farmacéuticas innovadoras que se encuentran en fase de investigación, mejoran las condiciones de administración de fármacos, puesto que evitan el efecto de primer paso hepático, la inactivación enzimática, así como, el manejo y comodidad en su uso. Estas formulaciones han demostrado tener buenas propiedades en el tratamiento de diferentes patologías a nivel estomatológico, como la enfermedad periodontal, infecciones herpéticas y micóticas, así como, en el manejo del dolor y la administración de anestesia local.

Palabras clave: films bucales, polímeros, films bicapa, mucosa oral, odontología.

Abstract

Buccal films are pharmaceutical forms developed from polymers of natural, semi-synthetic or synthetic origin, which are arranged in the form of thin films capable of adhering to the buccal, sublingual or lingual mucosa, allowing the administration of drugs with local or systemic effect. The aim of this study is to compile, characterize and analyze relevant and updated information on buccal films and their therapeutic applications in the dental field. A bibliographic review was carried out to deepen knowledge about the applicability of these formulations in oral pathologies. Buccal films are innovative pharmaceutical forms that are in the research phase, they improve the conditions of drug administration, since they avoid the hepatic first-pass effect, enzymatic inactivation, as well as the handling and comfort in their use. These formulations have proven to have good properties in the treatment of different pathologies at stomatological level, such as periodontal disease, herpetic and fungal infections, as well as in pain management and administration of local anesthesia.

Keywords: buccal films, polymers, bilayer films, oral mucosa, odontology.

Introducción

En los últimos años, la búsqueda continua de tratamientos innovadores que mejoren las condiciones de salud oral ha suscitado mucha importancia^{1,2}; países desarrollados como Estados Unidos, Japón y la Unión Europea, han aprobado el uso de nuevas formas farmacéuticas de uso bucal, los films o películas bucales³.

Los films bucales (FB) son formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de polímeros, cargados con principios activos, que permiten tratar patologías a nivel local o sistémico³. Estas formulaciones mejoran las condiciones de administración de un medicamento, ya que son fáciles de aplicar y manipular, logrando una gran aceptación por parte

de los pacientes, siendo incluso su aceptación superior a los geles o comprimidos bucales⁵. Al mismo tiempo, estas formulaciones evitan la inactivación del principio activo por procesos metabólicos o enzimáticos, ya que evitan el efecto de primer paso hepático, mejorando así la biodisponibilidad del fármaco^{6,7}.

Es así como, en el campo odontológico, los films bucales están siendo aplicados para el tratamiento de diversas patologías como: enfermedades periodontales⁸⁻⁹, infecciones micóticas como candidiasis oral¹⁰⁻¹³, infecciones virales como el herpes oral¹⁴, úlceras orales¹⁵⁻¹⁸, y cáncer bucal¹⁹⁻²¹, así como para el manejo del dolor²², y la administración de anestésicos locales²³⁻²⁷.

Materiales y métodos

Esta investigación pretende recopilar, caracterizar y analizar información relevante y actualizada sobre los films bucales y sus aplicaciones terapéuticas en el campo estomatológico. Se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptiva; se efectuó la búsqueda bibliográfica de artículos científicos en bases de datos como: Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Redalyc; usando las siguientes palabras claves, “*Buccal Films and dentistry*”, “*Oral films and dentistry*”, “*Drug delivery systems and dentistry*”, estas publicaciones estaban comprendidas entre enero de 2011 hasta enero 2022, de todos los artículos encontrados se filtró y analizó únicamente los que abordan la aplicación de films bucales con fines terapéuticos. A continuación, se desarrolló un análisis y discriminación de artículos, los mismos que fueron determinados por criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión abarcaron artículos redactados en español e inglés de estudios preclínicos, y con menos de 10 años de antigüedad; los criterios de exclusión se enfocaron en investigaciones que no contengan temas asociados a films bucales con fines terapéuticos aplicados en odontología, y artículos con más de 10 años de antigüedad. Finalmente se obtuvieron 34 artículos para el desarrollo de esta investigación, los artículos encontrados fueron de estudios experimentales preclínicos que incluyeron ensayos *in vitro* e *in vivo* con animales, y revisiones de literatura; se observó la ausencia de artículos que describan estudios clínicos completos.

Resultados y discusión

Films Bucales

Son formas farmacéuticas sólidas compuestas de polímeros de origen: natural, semisintético o sintético^{4,28}, que conjuntamente con otros excipientes como los plastificantes, constituyen formulaciones que permiten la administración bucal de fármacos como el tramadol²², aciclovir¹⁴, o lidocaína^{23,24}. Estas formulaciones, se caracterizan por ser láminas delgadas que se adhieren, a la mucosa^{5,6}; la formulación al entrar en contacto con la mucosa oral y por ende con los fluidos bucales (saliva), hacen que la estructura

se hidrate, se hinche y libere su contenido (fármaco), de forma inmediata o controlada, produciéndose la absorción directamente a través de la mucosa oral^{15,28,29}.

Los FB se pueden desarrollar como estructuras de una sola capa, de dos capas (bicapa) o de capas múltiples, y pueden ser de carácter mucoadhesivo o bucodispersable³. Los FB mucoadhesivos están diseñados para adherirse fácilmente a la mucosa oral³⁰, ya que retienen su contenido en la zona de aplicación, liberando el principio activo de forma controlada³¹, mientras que los films bucodispersables están destinados a dispersarse rápidamente dentro de la cavidad oral, liberando su contenido inmediatamente^{5,32}.

Fabricación de los films bucales

Existen distintos métodos de elaboración, dentro de los cuales el más conocido es el método de evaporación por solvente, este procedimiento no implica complejidad y sus costos son relativamente bajos³³. El proceso consiste en disolver uno o más polímeros en un solvente específico, como agua, metanol, etanol o acetona para formar una solución o suspensión, en la cual se suele incluir al fármaco⁵, además, de otros excipientes como plastificantes, potenciadores de la penetración o agentes enmascaradores de sabor^{4,5}. Una vez formada la solución o suspensión se vierte el contenido en moldes de vidrio, de politetra fluoroetileno, de policarbonato o recubiertos con teflón³. Se dejan secar por completo, el secado puede hacerse a temperatura ambiente, obteniéndose al final del proceso los FB²⁸.

Durante la fabricación de los films bucales, se da especial atención a las propiedades reológicas de la solución o suspensión, las burbujas de aire, además, de la uniformidad del contenido y los disolventes residuales²⁹.

Existen algunos tipos de films que no están constituidos netamente de una sola capa sino están formados por varias capas, en estos casos la fabricación de los mismos se obtiene a partir de la elaboración convencional capa por capa, o mezclando componentes de diferente naturaleza química, con el fin de formar estructuras multicapa^{7,14,24,29}.

Los films están constituidos por distintos polímeros, tales como: pectina¹⁰, Eudragit⁰¹³, carboximetilcelulosa de sodio -CMCS-¹⁴, hidroxipropilmetilcelulosa -HPMC-^{18,34}, acetato de polivinilo, alcohol poli vinílico¹⁵, ácido poliacrílico, Hidroxipropil de almidón²⁴, polivinilpirrolidona -PVP-²², goma arábiga³⁴, carragenato, quitosano -QT-²⁰, goma gellan³⁵, policarbófilo Noveon AA1, entre otros³⁶.

Aplicaciones de los films bucales a nivel estomatológico. Films bucales aplicados en enfermedades periodontales.

Las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias crónicas, caracterizadas por la destrucción de las estructuras de soporte de las piezas dentales (epitelios, tejido conectivo, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular), la respuesta inflamatoria progresiva se produce cuando

los microorganismos de la placa dental penetran el epitelio adyacente y el margen gingival. La afección inicialmente suele ser asintomática, pero cuando ha progresado lo suficiente se manifiesta con sangrado gingival, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsas periodontales, provocando disfunción masticatoria y pérdida de la pieza dental³⁷⁻³⁹. Esta enfermedad requiere de tratamiento clínico y antimicrobiano, administrándose antisépticos como la clorhexidina, en forma de enjuague bucal, y terapia antibiótica por vía sistémica⁴⁰, sin embargo, el mantenimiento de la concentración efectiva en el sitio requerido es difícil y la terapia a largo plazo a menudo conduce a la resistencia microbiana, por lo tanto, estos tratamientos no tienden a ser del todo eficaces, y se requiere el uso de otros sistemas de administración que permitan llegar al sitio afectado.

Vea-Barragán *et al.*, han desarrollado films mucoadhesivos a base de quitosano, goma arábiga y poliacrílico Noveon AA-1, cargados con Diacetato de Clorhexidina al 2%, los resultados demuestran que los films disminuyen la carga de bacterias y levaduras responsables de generar enfermedad periodontal, mediante la liberación del principio activo de forma controlada, observándose que en las primeras 3 horas de aplicación se libera un 60% de Diacetato de Clorhexidina y a las 12 horas alcanzó un 90% de liberación³⁶. La liberación controlada de Clorhexidina permitiría mejorar las condiciones de los tratamientos convencionales, puesto que, al cambiar el uso de enjuagues de clorhexidina por films cargados con este componente, mejoraría el tiempo de permanencia del mismo, facilitando la actividad antimicrobiana.

Otra alternativa para el tratamiento de las enfermedades periodontales es el uso de films mucoadhesivos con probióticos como *Lactobacillus brevis*, que secreta sustancias antimicrobianas como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, las mismas que compiten con los microorganismos patógenos por los sitios de adhesión⁴⁰, al mismo tiempo, estas sustancias presentan propiedades antiinflamatorias debido a sus altos niveles de arginina deiminasa, que ayuda a limitar el crecimiento de los microorganismos patógenos en el medio bucal. *Lactobacillus brevis* fue administrado con el uso de films para el tratamiento de la enfermedad periodontal, los resultados demostraron que el 70% de los lactobacilos se liberaron después de 360 minutos, produciendo una disminución del proceso inflamatorio mediante la reducción significativa de los niveles salivales de proteínas totales, fosfatasa alcalina, prostaglandina E2, nitrito/nitrato, citocina proinflamatoria IFN- γ , y metaloproteinasas de matriz; por otro lado, también se demostró que previene la formación de biopelículas de *Prevotella melaninogénica*, uno de los principales agentes causantes de periodontitis³⁴. Estas formulaciones no solo aplican el uso de films para administrar un principio activo a nivel oral, sino que además de ello utilizan alternativas a los fármacos convencionales⁴².

En un estudio más reciente, desarrollaron films bicapa, cargados con clorhidrato de moxifloxacino y aceite esencial de clavo, como posible tratamiento de la periodontitis. Los resultados mostraron que la capa que contenía aceite de

clavo libero su contenido inmediatamente, mientras que la otra capa se hinchó y libero lentamente el clorhidrato de moxifloxacino durante 48 horas, demostrándose que la combinación de estos dos componentes activos podría ofrecer una actividad sinérgica contra los patógenos involucrados en la periodontitis⁹. Estas opciones de administración son prometedoras en el tratamiento de las enfermedades periodontales, pero requieren de estudios *in vivo*, que confirmen su aplicabilidad, tolerabilidad y seguridad en seres humanos.

Films bucales aplicados en candidiasis oral

La candidiasis es una infección micótica producida por *Candida albicans*, clínicamente se presenta en forma de placas blandas y blanquecinas ligeramente elevadas dentro de una superficie eritematosa fácilmente visible en la cavidad oral, los síntomas que se presentan suele ser dolor, ardor y en ocasiones xerostomía^{43,44}. Esta infección tiende a presentar un alto grado de molestias y complejidades en los pacientes, por lo que en la actualidad se están desarrollando formulaciones que permitirían mejorar el tratamiento de esta enfermedad. Caldas dos Santos *et al.*, desarrollaron films bucales a base de QT, HPMC y pectina, cargados con Miconazol como principio activo, comúnmente administrado en el tratamiento de infecciones fúngicas. Los investigadores evaluaron las formulaciones mediante ensayos *in vitro* con diferentes especies de *Cándida*, demostrando que los films presentaban propiedades antifúngicas adecuadas, útiles para el tratamiento de esta infección¹⁰. En otro estudio Gajdošová M. *et al.*, desarrollaron films mucoadhesivos bicapa para el tratamiento de candidiasis oral, utilizaron Eudragit[®]NM 30D, Poli (óxido de etileno), y como principio activo la Ciclopiroxolamina (CPX); siendo este un agente antifúngico de amplio espectro, de aplicación tópica. Los resultados de los ensayos *ex vivo* encontraron que el CPX no atraviesa el tejido bucal porcino usado para el estudio, sino que se acumula en él, considerándose beneficioso para el tratamiento de candidiasis oral. En el estudio farmacocinético observaron que la liberación del fármaco se produjo en alrededor de 12 horas¹³. Estos estudios, aunque aún se encuentren en desarrollo preclínico, representan una base en la búsqueda de nuevos tratamientos antifúngicos que faciliten el tratamiento de candidiasis oral, y por tanto mejoren el pronóstico y calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Films bucales aplicados en lesiones herpéticas.

El herpes constituye uno de los procesos infecciosos más extendidos a nivel mundial, su etiología proviene del virus herpes simple (VSH), serotipos 1 y 2. El cuadro clínico a nivel oral, se caracteriza por la presencia de lesiones en la mucosa, siendo el tratamiento más utilizado agentes antivirales como el aciclovir⁴⁵. Sin embargo, este fármaco presenta algunas dificultades cuando se administra por vía oral, exhibe una baja biodisponibilidad, y por lo tanto una frecuencia de dosificación mayor, que tiende a dificultar la

adherencia al tratamiento, conllevando en muchos de los casos a una terapia ineficaz⁴⁶. Por lo cual, diversos estudios buscan mejorar la administración del aciclovir, con el fin de disminuir la incidencia de las infecciones herpéticas^{47,48}.

Saxena, A. *et al.*, desarrollaron films bucales a base de HPMC, CMCS, PVP, utilizando el fármaco solo y como complejos de inclusión de ciclodextrinas con aciclovir. Los resultados demostraron que la incorporación del complejo de inclusión de ciclodextrinas de aciclovir en los films bucales permite aumentar sustancialmente el porcentaje de fármaco liberado, en comparación con los films desarrollados sin complejos de inclusión, lo cual permite aumentar la biodisponibilidad del fármaco, es así que la administración local de aciclovir podría considerarse como un método potencial para el tratamiento de las infecciones herpéticas¹⁴, mejorando la administración convencional de este fármaco, pero aún quedan por desarrollarse estudios clínicos que avalen completamente la eficacia de estas formulaciones.

Films bucales aplicados en cáncer oral.

El cáncer oral es una enfermedad de creciente expansión universal, se presenta mayormente en pacientes adultos de sexo masculino, elevándose el riesgo en personas que consumen altas dosis de alcohol, tabaco, mala higiene, o por la presencia de virus como el virus del papiloma humano. El cáncer oral representa entre el 2 y el 4% de todos los casos de cáncer a nivel mundial, siendo los países subdesarrollados los que presentan los niveles de prevalencia más altos⁴⁹. Las zonas anatómicas de mayor afectación a nivel oral se ubican en la lengua, los labios, las mejillas, piso de la boca y encías. Los tratamientos convencionales del cáncer oral, como la extirpación quirúrgica, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estos métodos⁵⁰, en la actualidad están siendo progresivamente revisados, puesto que producen situaciones complejas como efectos adversos, o un bajo impacto en las tasas de supervivencia en las últimas décadas, lo que conlleva a los investigadores a plantearse el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos, que permitan administrar agentes quimioterápicos directamente en la zona afectada⁵¹.

La terapia fotodinámica (TFD) es un método relativamente nuevo usado en el tratamiento de cáncer oral, este método implica el uso de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). Este fármaco es utilizado para tratar lesiones precancerosas como: leucoplasia, eritroleucoplasia e hiperplasia verrucosa oral, y se suele administrar por vía tópica, siendo esta situación, la principal desventaja, puesto que puede ser eliminado fácilmente por el continuo movimiento oral y la presencia de saliva, conduciendo a una terapia inespecífica⁵². Es así que, Miranda Costa *et al.*, desarrollaron films mucoadhesivos con QT y 5-ALA, con el fin de potenciar la retención del fármaco durante un tiempo suficiente para realizar la TFD. Los ensayos *in vitro* demostraron un aumento de 7 veces la permeación y retención de 5-ALA al 10%, llegando a la conclusión que estas formulaciones mejoran los tiempos de retención y absorción del principio activo, pudiendo ser favorables para su aplicación directamente en la mucosa afectada²⁰.

En otro estudio, emplearon la fenretinida para la quimioprevención del cáncer oral. La fenretinida, es un retinoide sintético con actividad citotóxica contra las células cancerosas⁵³. Este fármaco tiende a presentar algunas desventajas al administrarlo por vía oral o parenteral, como una baja biodisponibilidad y una rápida eliminación, así como toxicidad, impidiendo su uso en la quimioprevención del cáncer oral y otros tipos de cáncer, cuando es administrado por las vías antes mencionadas^{19,53}. Sin embargo, la administración local de medicamentos, ha demostrado ser altamente efectiva ya que proporciona niveles terapéuticos directamente en el sitio afectado, y es la forma utilizada por Desai K. *et al.*, para administrar fenretinida. Los investigadores desarrollaron films mucoadhesivos multicapa a base de Eudragit® RL PO/RS PO, obteniendo como resultados que los films de fenretinida/Eudragit® RL PO con un 20% de Tween® 80 más un 40% de solubilizadores como desoxicolato de sodio, constituyen una formulación óptima que permite la liberación continua del fármaco, estos estudios son los primeros en reportarse por lo que se prevé una mayor cantidad de estudios preclínicos y clínicos que avalen estos resultados¹⁹.

Otros estudios evaluaron la administración de Imiquimod, mediante el uso de films. El principio activo estudiado ejerce su actividad antitumoral mediante una respuesta inmune dirigida, induciendo apoptosis de las células afectadas⁵⁴. Ramineni *et al.*, utilizaron mezclas de PVP y CMC, para preparar los films mucoadhesivos bicapa, los resultados *in vitro* mostraron que las formulaciones lograron la liberación sostenida del medicamento durante 3 horas, además, demostraron que los films bicapa son adecuados para la administración oral del fármaco, ya que el film tenía una capa mucoadhesiva cargada con el fármaco y una capa de respaldo, mismas que evitan la pérdida de medicamento por vía oral, protegiendo la formulación de la saliva y las fuerzas de corte producidas por la lengua y los dientes durante el proceso de bioerosión²¹. En resumen, estos sistemas de administración son una opción al tratamiento convencional, puesto que se convierten en métodos no invasivos y de administración local, que permitirían tratar lesiones precancerosas.

Films bucales aplicados en úlceras orales.

Las úlceras orales se manifiestan como lesiones inflamatorias localizadas en la mucosa oral, presentan formas redondas u ovaladas, envueltas en un anillo eritematoso de coloración amarillo grisáceo, produciendo cuadros de dolor⁵⁵. En su mayoría se producen por la destrucción de las células epiteliales de la mucosa y submucosa bucal. Las lesiones empiezan como úlceras recurrentes, solitarias, múltiples que duran de 10 a 14 días. La etiología de las úlceras suele ser diversa: traumatismos, estomatitis aftosa, liquen plano, reacciones liquenoides, efectos de la quimioterapia, la radiación, o reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos⁵⁶.

Algunos estudios como el realizado por Alves T. *et al.*, proponen el uso de films bucales multicapa como alternativa para el tratamiento de úlceras orales. Los autores desarrollaron films multicapa a base de QT. Las capas

estaban constituidas de la siguiente manera: una capa para la administración rápida del fármaco (capa basal) y la otra para la administración controlada del fármaco (capa apical). La capa basal contiene Clorhidrato de Lidocaína, y la capa apical contiene Clorhidrato de Bencidamina. La eficacia de estas formulaciones se analizó mediante un ensayo *in vivo* único, donde se utilizaron los films mucoadhesivos directamente sobre el paladar duro, la lengua, la mejilla o cubriendo las lesiones de una mujer de 84 años, obteniendo como resultados una reducción significativa en el tamaño de la úlcera y el proceso inflamatorio de 10 a 20 días después del tratamiento junto con una regresión total de la mucositis después de 30 días, además de una adecuada biocompatibilidad, efecto analgésico y anestésico¹⁸.

Otro tratamiento propuesto son los films bucales a base de Ornidazol (OD) y Dexametasona (DEX), antimicrobiano y corticoide, respectivamente. Las formulaciones estaban constituidas por HPMC, Acetato de polivinilo y QT. Los resultados del ensayo *in vitro* demostraron que el film bucal tuvo efectos terapéuticos significativos sobre el modelo de úlcera oral de conejo; en el ensayo *in vivo* se evaluó la combinación de OD y DEX y encontraron que su efecto terapéutico era superior al DEX o al OD al ser administrados por separado¹⁵.

De la misma manera han reportado el desarrollo films mucoadhesivos con corticoesteroides, como la prednisolona. Así lo demuestra Farid y Wen, quienes desarrollaron films bicapa a base de alginato de sodio y goma gellan, cargado con una dosis de 1mg de prednisolona. El ensayo *in vivo* desarrollado en conejos, con ulceración oral inducida mostró una recuperación completa de la úlcera entre 4 a 5 días con la aplicación cada 24 horas del film bucal, los resultados demostraron eficacia y reducción del tiempo de tratamiento respecto al uso convencional del fármaco¹⁶, siendo un hecho crucial para evitar efectos adversos desencadenados por el uso continuo de corticoides.

En otra investigación se utilizó el propionato de fluticasona como posible tratamiento local de lesiones bucales. El principio activo al 2% se cargó en films mucoadhesivos desarrollados con HPMC, etilcelulosa y CMCS, los cuales fueron sometidos a ensayos *in vitro* e *in vivo*, dando como resultados una liberación sostenida del fármaco durante 10 horas; concluyendo que la formulación podría considerarse un candidato adecuado para mantener la concentración salival del fármaco, necesaria para el tratamiento local de las lesiones bucales, lo que, en consecuencia, reducirá la frecuencia de dosificación y mejoraría el cumplimiento y apego terapéutico por parte del paciente¹⁷.

Films bucales para manejo del dolor.

El dolor dental es una experiencia sensorial y emocional desagradable, causada por un daño en el órgano dentario o en la estructura de soporte, esta situación es una de las causas más frecuentes de consulta a nivel odontológico. Dentro de los tratamientos farmacológicos para el manejo del dolor dental se suelen prescribir, analgésicos, antiinflamatorios no

esteroides o analgésicos opioides, como el Tramadol⁵⁷. Es así como, Qin Li *et al.*, diseñaron y evaluaron films bucales a base de QT y PVP, cargados con hidrocloreto de tramadol. En el ensayo *in vitro* obtuvieron una liberación controlada del tramadol por más de 12 horas, y en el ensayo *in vivo* realizado en ratas, no encontraron ningún efecto irritante sobre la mucosa bucal, la actividad analgésica *in vivo* fue significativa con un 57,14% de analgesia frente al estándar (61,04%), determinándose que los films mucoadhesivos con Hidrocloreto de Tramadol serían candidatos prometedores para administrar el principio activo de tipo opioide, sin causar irritación en la mucosa bucal²².

Films bucales aplicados en anestesia local.

Los anestésicos locales bloquean la conducción del impulso nervioso de forma reversible; se usan ampliamente en odontología con el fin de aliviar el malestar y la ansiedad causados por la inserción de la aguja, bisturí u otras intervenciones clínicas a nivel oral. Los anestésicos locales clasifican en amidas y ésteres, dentro del grupo de las amidas se encuentra la Lidocaína, que es el anestésico de aplicación local más utilizado en el ámbito odontológico y su acción es considerada rápida, intensa, y duradera⁵⁸. Los anestésicos locales generalmente se administran por vía parenteral, pero estudios recientes muestran su aplicación mediante el uso de films bucales²³⁻²⁷.

Preis Maren *et al.*, desarrollaron films bicapa de administración oral, para lograr una acción anestésica local a nivel de la mucosa oral mediante la administración de Clorhidrato de Lidocaína (CL), para la fabricación del film se utilizaron polímeros como HPC, HPMC y copolímeros de PEG-alcohol polivinílico. La formulación estuvo constituida por una capa de respaldo y una capa cargada con el fármaco. La desintegración del film bicapa se llevó a cabo en un tiempo de 10.63 segundos, el efecto anestésico se logró transcurridos 4.7 segundos, además, se produjo una liberación sostenida por alrededor de 5 horas. En consecuencia, el estudio demostró que los films bucales bicapa cargados con CL resultan idóneos e innovadores a la hora de administrar anestesia local²⁴. Así lo explica Ribeiro Ligia *et al.*, al mencionar que los films bucales con fines anestésicos representan una formulación novedosa, de fácil aplicación y de gran beneficio en el manejo de procedimientos dolorosos, principalmente en el caso de pacientes con fobia a las agujas, pacientes pediátricos y/o con necesidades especiales, mejorando sustancialmente la experiencia clínica de los mismos²⁶. Del mismo modo, Kottke *et al.*, menciona el alto riesgo de ingesta accidental de anestésicos locales como la lidocaína, especialmente en niños y ancianos. Ante este hecho, los investigadores diseñaron films mucoadhesivos bicapa a base de QT, HPMC y etilcelulosa, cargados con un minicomprimido de CL. El ensayo *ex vivo* demostró que la formulación facilitó una liberación inmediata del fármaco, permitiendo una aplicación controlada del principio activo, evitando de esta manera el riesgo de deglución involuntaria²⁶. Estas formulaciones contribuyen en la búsqueda de nuevas formas de dosificación de medicamentos, puesto

que mejoran la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los anestésicos locales, especialmente a hora de administrarlos a nivel pediátrico.

Finalmente, en la investigación de Oliveira do Cuoto *et al.*, dentro de la misma línea, diseñaron y evaluaron films cargados con Clorhidrato de prilocaína (CLP) y lidocaína, a base de HPMC. Los ensayos *in vitro* fueron realizados en mucosa esofágica porcina, con la finalidad de evidenciar si está combinación podría potenciar de forma eficaz el efecto anestésico, tanto superficial como profundo. El fundamento científico para la combinación de estos dos fármacos está relacionado a sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, que permiten lograr un inicio rápido de la anestesia debido a la mayor lipofilia y propiedades vasodilatadoras de la lidocaína, junto con una mayor duración de la anestesia atribuida a la Prilocaína. En el ensayo *in vitro* se encontró que el efecto anestésico tuvo lugar a los 5 minutos, el pico se efectuó dentro de los 25 minutos y duración total fue de 50 minutos. La penetración del CLP fue determinante para lograr el inicio de la anestesia profunda, al igual que la penetración de ambos fármacos. CLP se mostró determinante para alcanzar un efecto anestésico superficial máximo, atribuible a su efecto vasodilatador reducido, que es la mitad del efecto vasodilatador de la lidocaína, es así como cuanto menor es el efecto vasodilatador de un fármaco anestésico tópico, mayor es su efecto local, debido a una disminución del aclaramiento del fármaco en circulación sanguínea. Por lo cual, la cantidad total de fármaco retenido en el epitelio permitió el aumento de la anestesia tanto superficial como profunda. En base a estos resultados se evidenció que la combinación de CLP y lidocaína, administrados mediante films bucales serían seguros y eficaces para su aplicación en procedimientos dentales, ya que evitan el uso de agujas e inyecciones que tienden a ser dolorosas y de gran preocupación en odontología²⁷.

En la tabla 1 se resumen las aplicaciones de los films bucales a nivel estomatológico.

Figura 1. Administración de los films por vía sublingual y lingual, estas formulaciones pueden contener principios activos capaces de producir acción terapéutica local o sistémica. Figura creada en Biorender.



Figura 2. Proceso de obtención de films. En primera instancia se realiza la preparación de una solución o suspensión, compuesta de polímeros, principios activos y solventes, la preparación obtenida se coloca en moldes de vidrio y se deja secar a temperatura ambiente, obteniéndose tras el secado los films bucales. Figura creada en Biorender.

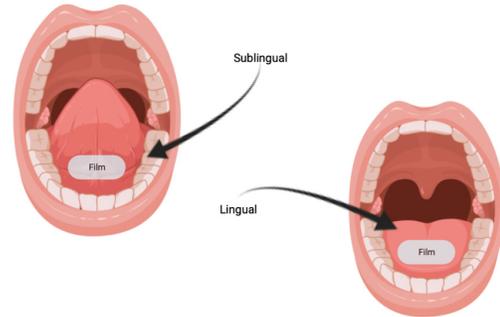


Tabla 1. Films bucales y sus aplicaciones a nivel estomatológico.

Principio activo	Aplicaciones en Odontología	Referencias
Clorhidrato de moxifloxacin y aceite esencial de clavo	Enfermedad periodontal	9
<i>Lactobacillus brevis</i>		34
Clorhexidina		36
Miconazol		10
Ciclopirox-olamina	Candidiasis oral	13
Aciclovir	Herpes simple	14
Fenretinida	Cáncer oral	19
Ácido 5		20
Aminolevulinico		21
Imiquimod		
Lidocaína, bencidamina	Úlceras orales	15
Ornidazol y dexametasona		16
Prednisolona		17
Propionato de fluticasona		18
Tramadol	Manejo del dolor	22
Clorhidrato de Lidocaína y Prilocaína	Anestesia local	23
Lidocaína		24
Lidocaína		25
Clorhidrato de Lidocaína		26
		27

FILMS BUCALES

Conclusiones

En esta revisión, analizamos y describimos los films bucales y sus aplicaciones terapéuticas en el campo estomatológico. Se encontró una variedad de formulaciones de administración bucal para el tratamiento de enfermedades periodontales, infecciones herpéticas, infecciones micóticas, úlceras orales; los resultados descritos son alentadores, ya que permiten controlar la liberación del fármaco por períodos mayores a los convencionales, lo que conlleva una disminución en la frecuencia de dosificación, disminución de los efectos adversos, y a la vez mejoran condiciones de seguridad y tolerabilidad. Así también los estudios demuestran que se

puede administrar fármacos con acción local o sistémica, convirtiéndose en una alternativa a las vías de administración convencionales, con ventajas potenciales; entre estas, evitar la inactivación enzimática, el efecto de primer paso hepático, el metabolismo intestinal, y por ende mejora la biodisponibilidad de los fármacos administrados. Los films bucales también han sido descritos para el manejo del dolor y la administración de anestesia local, dentro de este ámbito los resultados exponen que estas formulaciones permiten disminuir situaciones de estrés y fobia a nivel dental, evitando el uso de agujas o inyecciones, que muchas de las veces son la causa más común para no ir al dentista.

Las investigaciones descritas en esta revisión se encuentran en fase de estudios preclínicos, *in vitro* e *in vivo*, mostrando resultados hasta el momento prometedores, pero es indispensable continuar con estudios clínicos, que demuestren su eficacia a la hora de administrarlos a nivel bucal, con el fin de obtener en un futuro cercano formulaciones eficaces y seguras, que permitan tratar patologías orales que en la actualidad no son manejadas adecuadamente.

Referencias

- Alvarracin-Baculima M, Cuenca-León K, Pacheco-Quito EM. Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry: State of the art. Arch Venez Farmacol y Ter [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 1]; 40(8):839–47. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5791388>
- Ricco V, Virga MC, Aguzzi A. Problemas relacionados a los medicamentos: Farmacovigilancia en la profesión odontológica. Arch Venez Farmacol y Ter [Internet]. 2012 [citado 2022 Feb 1]; 31(2):37–43. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/1781
- Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitreutz J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2013 [citado 2022 Feb 4]; 10(9):1303–17. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2013.804058>
- Lindert S, Breitreutz J. Oromucosal multilayer films for tailor-made, controlled drug delivery. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 4]; 14(11):1265–79. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2017.1276899>
- Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 4]; 18(1):3–14. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-016-0525-z>
- Hanif M, Zaman M, Chaurasiya V. Polymers used in buccal film: a review. Des Monomers Polym [Internet]. 2015 [citado 2022 Feb 4]; 18(2):105–11. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15685551.2014.971389>
- Silva BMA, Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. Int J Pharm [Internet]. 2015 [citado 2022 Feb 4]; 494(1):537–51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315301356>
- van der Mei HC, White DJ, Atema-Smit J, Geertsema-Doornbusch GI, Busscher HJ. Surface thermodynamic homeostasis of salivary conditioning films through polar–apolar layering. Clin Oral Investig [Internet]. 2012 [citado 2022 Feb 4]; 16(1):109–15. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00784-011-0514-2>
- Li A, Khan IN, Khan IU, Yousaf AM, Shahzad Y. Gellan Gum-Based Bilayer Mucoadhesive Films Loaded with Moxifloxacin Hydrochloride and Clove Oil for Possible Treatment of Periodontitis. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 14]; 15:3937–52. Disponible en: <https://www.dovepress.com/gellan-gum-based-bilayer-mucoadhesive-films-loaded-with-moxifloxacin-h-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
- Tejada G, Barrera MG, Piccirilli GN, Sortino M, Frattini A, Salomón CJ, et al. Development and Evaluation of Buccal Films Based on Chitosan for the Potential Treatment of Oral Candidiasis. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 14]; 18(4):936–46. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-017-0720-6>
- Vecchi CF, Said dos Santos R, Bassi da Silva J, Rosseto HC, Sakita KM, Svidzinski TIE, et al. Development and in vitro evaluation of buccal mucoadhesive films for photodynamic inactivation of Candida albicans. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 20]; 32(May):101957. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100020303112>
- Rana P, Murthy RSR. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension: a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism. Drug Deliv [Internet]. 2013 [citado 2022 Feb 20]; 20(5):224–35. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10717544.2013.779331>
- Gajdošová M, Vetchý D, Muselík J, Gajdziok J, Juřica J, Vetchá M, et al. Bilayer mucoadhesive buccal films with prolonged release of ciclopirox olamine for the treatment of oral candidiasis: In vitro development, ex vivo permeation testing, pharmacokinetic and efficacy study in rabbits. Int J Pharm [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 20]; 592:120086. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320310711>
- Saxena A, Tewari G, Saraf SA. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal patch of acyclovir utilizing inclusion phenomenon. Brazilian J Pharm Sci [Internet]. 2011 [citado 2022 Feb 20]; 47(4):887–97. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502011000400026&lng=en&tlng=en
- Zhang C, Liu Y, Li W, Gao P, Xiang D, Ren X, et al. Mucoadhesive buccal film containing ornidazole and dexamethasone for oral ulcers: in vitro and in vivo studies. Pharm Dev Technol [Internet]. 2019 [citado 2022 Feb 20]; 24(1):118–26. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2018.1428814>
- M. Farid R, Ming Wen M. Promote Recurrent Aphthous Ulcer Healing with Low Dose Prednisolone Bilayer Mucoadhesive Buccal Film. Curr Drug Deliv [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 20]; 14(1):123–35. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1567-2018&volume=14&issue=1&page=123>
- Ammar HO, Ghorab MM, Mahmoud AA, Shahin HI. Design and In Vitro/In Vivo Evaluation of Ultra-Thin Mucoadhesive Buccal Film Containing Fluticasone Propionate. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2017 Feb 1 [citado 2022 Mar 1]; 18(1):93–103. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-016-0496-0>
- Alves TFR, Rios AC, Pontes K da S, Portella DL, Aranha N, Severino P, et al. Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: Development, characterization, and single study case. Pharmaceutics [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 20]; 12(7):1–24. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/7/657>

19. Desai KGH, Mallery SR, Holpuch AS, Schwendeman SP. Development and in vitro-in vivo evaluation of fenretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific chemoprevention of oral cancer. *Pharm Res* [Internet]. 2011 [citado 2022 Feb 25]; 28(10):2599–609. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-011-0489-3>
20. Costa IDSM, Abranches RP, Garcia MTJ, Pierre MBR. Chitosan-based mucoadhesive films containing 5-aminolevulinic acid for buccal cancer's treatment. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. 2014 [citado 2022 Feb 25]; 140:266–75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1011134414002565>
21. Ramineni SK, Cunningham LL, Dziubla TD, Puleo DA. Development of Imiquimod-Loaded Mucoadhesive Films for Oral Dysplasia. *J Pharm Sci* [Internet]. 2013 [citado 2022 Feb 25]; 102(2):593–603. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002235491531220X>
22. Li X-Q, Ye Z-M, Wang J-B, Fan C-R, Pan A-W, Li C, et al. Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)* [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 25]; 67(3):231–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S010400141630029X>
23. Eleftheriadis GK, Monou PK, Bouropoulos N, Boetker J, Rantanen J, Jacobsen J, et al. Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *J Pharm Sci* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 26]; 109(9):2757–66. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354920302719>
24. Preis M, Woertz C, Schneider K, Kukawka J, Broscheit J, Roewer N, et al. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2014 [citado 2019 Feb 26]; 86:552–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.12.019>
25. Ribeiro LNM, Franz-Montan M, Alcântara ACS, Breikreitz MC, Castro SR, Guilherme VA, et al. Hybrid nanofilms as topical anesthetics for pain-free procedures in dentistry. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 27]; 10(1):11341. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-68247-0>
26. Kottke D, Majid H, Breikreutz J, Burckhardt BB. Development and evaluation of mucoadhesive buccal dosage forms of lidocaine hydrochloride by ex-vivo permeation studies. *Int J Pharm* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 26]; 581(2020):119293. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320302775>
27. do Couto RO, Cubayachi C, Calefi PL, Lopez RFV, Pedrazzi V, De Gaitani CM, et al. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults. *J Control Release* [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 26]; 266:205–15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365917308830>
28. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breikreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2016 [citado 2022 Feb 27]; 13(4):493–506. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2016.1118048>
29. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2011 [citado 2019 Feb 28]; 77(2):187–99. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641110003176>
30. Nair AB, Kumria R, Harsha S, Attimarad M, Al-Dhubiab BE, Alhaider IA. In vitro techniques to evaluate buccal films. *J Control Release* [Internet]. 2013 [citado 2022 Feb 27]; 166(1):10–21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365912008267>
31. Khan S, Boateng JS, Mitchell J, Trivedi V. Formulation, Characterisation and Stabilisation of Buccal Films for Paediatric Drug Delivery of Omeprazole. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2015 [citado 2022 Feb 27]; 16(4):800–10. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-014-0268-7>
32. Montenegro-Nicolini M, Reyes PE, Jara MO, Vuddanda PR, Neira-Carrillo A, Butto N, et al. The Effect of Inkjet Printing over Polymeric Films as Potential Buccal Biologics Delivery Systems. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2018 [citado 2022 Feb 27]; 19(8):3376–87. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-018-1105-1>
33. Kour P, Rath G, Sharma G, Goyal AK. Recent advancement in nanocarriers for oral vaccination. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2018 [citado 2022 Feb 26]; 46(sup3):S1102–14. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2018.1533842>
34. Abruzzo A, Vitali B, Lombardi F, Guerrini L, Cinque B, Parolin C, et al. Mucoadhesive Buccal Films for Local Delivery of *Lactobacillus brevis*. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 26]; 12(3):241. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/241>
35. Prezotti FG, Siedle I, Boni FI, Chorilli M, Müller I, Cury BSF. Mucoadhesive films based on gellan gum/pectin blends as potential platform for buccal drug delivery. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 25]; 25(2):159–67. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2019.1682608>
36. Veá-Barragán AC, Castillo-Martínez NA, Serrano-Medina A, López-Maldonado EA, Meléndez-López SG, Cornejo-Bravo JM. Preparación de películas mucoadhesivas de complejos de polielectrólitos para la liberación de diacetato de clorhexidina. *Rev Ciencias Tecnológicas* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 14]; 3(1):10–22. Disponible en: <https://recit.uabc.mx/index.php/revista/article/view/2oba9>
37. Bascones Martínez A, Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av en Periodoncia e Implantol Oral* [Internet]. 2005 Dec [citado 2022 Feb 27]; 17(3):147–56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000300004&lng=en&nrm=iso&tling=en
38. López Silva MC, Diz-Iglesias P, Seoane-Romero JM, Quintas V, Méndez-Brea F, Varela-Centelles P. Actualización en medicina de familia: patología periodontal. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 4]; 43(2):141–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359316000848>
39. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Jan 6 [citado 2022 Mar 1]; 55(1):21–31. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2342-y>
40. Escobedo Muñoz JJ, Varela Castillo L, Chávez Romero PB, Becerra Sánchez A, Moreno García MA. Bacterias patógenas aisladas de teléfonos celulares del personal y alumnos de la Clínica Multidisciplinaria (CLIMUZAC) de la unidad Académica de Odontología de la UAZ. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2012 [citado 2022 Feb 1]; 31(2):1–9. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/1777
41. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 2022 Feb 25]; 30(1):17–25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691815001651>

42. Carrero González C, Navarro Quiroz E, Lastre-Amell G, Oróstegui-Santander M, González Peña G, Sucerquia A, et al. Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 25]; 39(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068226>
43. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 [citado 2022 Feb 24]; 31(3):135–48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
44. Jerez Puebla L, Fernández C, Perurena M, Rodríguez I, Martínez G. Susceptibilidad in vitro de candida spp. aisladas de la cavidad oral de pacientes VIH/sida a itraconazol, clotrimazol y ketoconazol. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2012 [citado 2022 Feb 25]; 31(4):1–5. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-02642012000400003&lng=pt&nrm=iso
45. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. p.251–63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534880000110>
46. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol* [Internet]. 2004 [citado 2022 Feb 24]; 30:115–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.02.009>
47. Pacheco-Quito E-M, Ruiz-Caro R, Rubio J, Tamayo A, Veiga M-D. Carrageenan-Based Acyclovir Mucoadhesive Vaginal Tablets for Prevention of Genital Herpes. *Mar Drugs* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 24]; 18(5):249. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/5/249>
48. Huaccho-Rojas J, Balladares A, Yanac-Tellería W, Lidsey Rodríguez C, Villar-López M. Review of antiviral and immunomodulatory effects of herbal medicine with reference to pandemic COVID-19. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 1]; 39(6):1–13. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_6_2020/18_revision_del_efecto_antiviral.pdf
49. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J* [Internet]. 2012 [citado 2022 Feb 24]; 6(1):126–30. Disponible en: <https://opendentistryjournal.com/VOLUME/6/PAGE/126/>
50. Chin D, Boyle GM, Porceddu S, Theile DR, Parsons PG, Coman WB. Head and neck cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2006 [citado 2022 Feb 25]; 6(7):1111–8. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737140.6.7.1111>
51. Desai KGH. Polymeric drug delivery systems for intraoral site-specific chemoprevention of oral cancer. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* [Internet]. 2018 [citado 2022 Feb 24]; 106(3):1383–413. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.33943>
52. Chen H-M, Yu C-H, Tsai T, Hsu Y-C, Kuo R-C, Chiang C-P. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2007 [citado 2022 Feb 26]; 4(1):44–52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100006001517>
53. Cooper JP, Reynolds CP, Cho H, Kang MH. Clinical development of fenretinide as an antineoplastic drug: Pharmacology perspectives. *Exp Biol Med* [Internet]. 2017 [citado 2022 Feb 23]; 242(1):1178–84. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535370217706952>
54. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000 [citado 2022 Mar 1]; 43(1):S6–11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962200178181>
55. Toche P Paola, Salinas L Jessica, Guzmán M M. Antonieta, Afani S Alejandro, Jadue A Nicole. Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2007 [citado 2022 Mar 01]; 24(3):215–219. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000300007&lng=en
56. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser M, Zouboulis CC. The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2014 [citado 2022 Mar 01]; 111(40):665–73. Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0665>
57. Landríguez Salinas S, Flores López AR, Delgado Pérez E, García Pantoja J, Merina Díaz R, Pérez Román MD. Alternativas de uso y Eficacia Analgésica en el Dolor de Origen Dental en un Servicio de Urgencias de Atención Primaria. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2016 [citado 2022 Mar 01]; 10(2):221–8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2016000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
58. Fuentes F, Curiqueo P, Rivera C, Roa I. Anestesia Local Odontológica y su Influencia en Anomalías del Desarrollo Dental: Revisión Sistemática de la Literatura. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2015 [citado 2022 Mar 01]; 9(2):185–90. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en