






## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTOS TÓPICOS EN LA ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Velásquez, Lieska<sup>1</sup>  ([vlieska@gmail.com](mailto:vlieska@gmail.com)); López-Labady, Jeaneth<sup>2</sup>  ([jl12306@gmail.com](mailto:jl12306@gmail.com)); Moret de G., Yuli<sup>3</sup>  ([myulig29@gmail.com](mailto:myulig29@gmail.com)); Villarroel, Mariana<sup>4</sup>  ([mariana.villarroel@ucv.ve](mailto:mariana.villarroel@ucv.ve)); Camardiel, Alberto<sup>5</sup>  ([acamar09@gmail.com](mailto:acamar09@gmail.com))

1 Odontóloga. Tesista de la Maestría Individualizada en Odontología de la Universidad Central de Venezuela. Profesora asistente adscrita a la cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela.

2 Profesora titular adscrita a la cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela.

3 Profesora Titular y Coordinadora de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

4 PhD en Patología Bucomaxilofacial del Eastman Dental Institute - University College London

5 Licenciado en Estadística de la Universidad Central de Venezuela. Master of Science en Estadística de la Universidad de Stanford. Profesor titular de la Universidad Central de Venezuela.

Autor de contacto: Lieska Velázquez

e-mail: [vlieska@gmail.com](mailto:vlieska@gmail.com)

#### Cómo citar este artículo:

**Vancouver:** Velásquez L, López-Labady J, Moret de G Y, Villarroel M, Camardiel A. Efectividad de tratamientos tópicos en la estomatitis aftosa recurrente. Revisión Sistemática. IDEULA. 2023;(12): 5-25.

**APA:** Velásquez, L., López-Labady, J., Moret de G., Y., Villarroel, M., Camardiel, A. Efectividad de tratamientos tópicos en la estomatitis aftosa recurrente. Revisión sistemática. (2023). IDEULA, (12), 5-25.

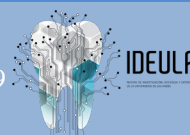
**Recibido:** 29-5-23

**Aceptado:** 14-8-23

## RESUMEN

La Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR) pertenece al grupo de enfermedades ulcerativas crónicas inflamatorias de la mucosa oral. Afecta al 20% de la población mundial y se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras dolorosas con un tiempo variable de curación según su manifestación clínica. Su etiología incierta hace su manejo terapéutico complejo y poco específico, valiéndose de la aplicación de tratamientos tópicos y sistémicos para lograr mitigar los síntomas. En la necesidad de identificar una terapia tópica efectiva para el tratamiento de la EAR, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta el año 2022 en los motores de búsqueda Pubmed/ Medline y Central de Cochrane. De 454 artículos encontrados, luego de eliminar duplicados y ser sometidos a evaluación según criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados 65 de ellos. Posterior a la realización de una lectura minuciosa y selectiva de los 65 anteriormente mencionados, 14 fueron incluidos en la revisión sistemática para determinar cuáles de los tratamientos tópicos estudiados en ensayos clínicos aleatorizados resultan ser los más eficaces en la reducción del dolor, desaparición del dolor y curación de las lesiones en ausencia de efectos adversos, siendo la triamcinolona de acetona al 0.1%, la cúrcuma y la miel los tratamientos más eficaces para lograr la curación de las lesiones; y el uso del láser de baja potencia y la miel las mejores opciones para la reducción del dolor, todos en ausencia de efectos adversos.

**Palabras clave:** Estomatitis aftosa, mucosa bucal, dolor, terapéutica, efectos adversos

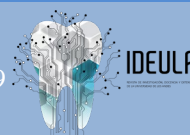


## EFFECTIVITY OF TOPIC TREATMENTS IN APHTOUS RECURRENT STOMATITIS. SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) belongs to the group of chronic inflammatory ulcerative diseases of the oral mucosa. It affects 20% of the world's population and is characterized by the appearance of one or more painful ulcers with a variable healing time depending on their clinical manifestation. Its uncertain etiology makes its therapeutic management complex and non-specific, using the application of topical and systemic treatments to mitigate symptoms. In the need to identify an effective topical therapy for the treatment of RAS, a systematic review of the literature published up to 2022 in the search engines Pubmed/Medline and Cochrane Central. Of 454 articles found, after eliminating duplicates and being submitted to evaluation according to inclusion and exclusion criteria, 65 articles were selected. After conducting a thorough and selective reading of the 65 mentioned above, 14 were included in the systematic review to determine which of the topical treatments studied in randomized clinical trials are found to be the most effective in reducing pain, disappearing pain and healing lesions in the absence of adverse effects, being 0.1% acetonide triamcinolone, turmeric and honey the most effective treatments to achieve healing of lesions; and the use of low-power laser and honey the best options for pain reduction, all in the absence of adverse effects.

**Key words:** Aphthous stomatitis, oral mucosa, pain, therapeutics, adverse effects.

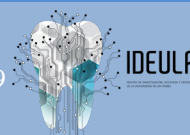


## INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia de la EAR actualmente no está claramente dilucidada por lo cual su manejo terapéutico se hace complejo <sup>1,9</sup>. Los tratamientos para la EAR menor han sido enfocados a la reducción del dolor, disminución en el tiempo de cicatrización y reducción en la frecuencia de episodios de recurrencias <sup>5,8</sup>. El carácter inmunológico de la enfermedad hace que su manejo farmacológico esté guiado hacia la modulación de la respuesta inmune exacerbada, es por ello que los corticosteroides de uso tópico figuran como la primera línea de tratamiento por representar una opción eficaz y sin asociación a efectos adversos, siendo de este grupo de fármacos los indicados en mayor frecuencia la triamcinolona, la dexametasona y la betametasona en soluciones, en ungüentos y en orabase, con una posología que va de 3 a 10 aplicaciones durante 4 días o hasta mejorar signos y síntomas.

Otras presentaciones de corticoesteroides tópicos son los geles, pomadas, colutorios, inyecciones perilesionales, comprimidos disueltos en la boca, aerosoles o fórmulas de excipientes adhesivos sobre la mucosa oral <sup>8,11,12</sup>. Por sus propiedades antimicrobianas el gluconato de clorhexidina es considerado como una opción terapéutica y en ocasiones es combinado con analgésicos como la bencidamina o anestésicos como la benzocaína o lidocaína tópica en solución al 2%, gel o aerosol, así como también con antihistamínicos por reducir el tiempo de curación y el dolor de las aftas orales <sup>8,10</sup>.

Los agentes oclusivos, bioadhesivos y citoprotectores se han utilizado de forma exitosa en el manejo de la EAR ya que pueden generar una capa protectora y aislante de las terminaciones nerviosas expuestas y sobre estimuladas <sup>8</sup>. Desde 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estado promoviendo el uso de la medicina alternativa y terapias naturales con eficiencia científicamente demostrada para el tratamiento de ciertas enfermedades, por lo que en América latina y el mundo se han llevado a cabo múltiples investigaciones sobre el tratamiento de la EAR con medicina natural o medicina tradicional china. En la actualidad la terapia fotobiomoduladora



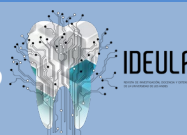
con láser de baja intensidad es una de las opciones terapéuticas en tendencia, pues tiene como principal ventaja sobre otros tratamientos que no genera efectos secundarios a nivel sistémico, pudiendo utilizarse con seguridad y eficacia en la reducción del dolor y la disminución del tamaño y tiempo de curación en las aftas en todo tipo de paciente <sup>9</sup>.

Considerando la gran cantidad de estudios a nivel mundial que hablan sobre la terapia tópica y tratamientos alternativos tópicos para el tratamiento de la EAR menor, las revisiones sistemáticas representan una sólida herramienta, pues permiten sintetizar la información de artículos actualizados y con alta calidad metodológica, representando una de las fuentes con los más altos estándares de confiabilidad <sup>10</sup>. Basados en lo anteriormente expuesto se realizó una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) publicados en Pubmed/Medline y Central de Cochrane hasta el año 2022, con el fin de determinar los tratamientos tópicos evaluados en ensayos clínicos aleatorizados con mayor eficacia en la reducción del dolor, desaparición del dolor y curación de las lesiones sin asociación a efectos adversos.

## METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo la lista de verificación y los lineamientos PRISMA para el informe de revisiones sistemáticas y siguiendo el modelo PICOS para la generación de la pregunta principal de la investigación, la cual fue formulada de la siguiente manera: ¿Cuáles de los tratamientos tópicos para la EAR son los más efectivos en la reducción del tamaño de las lesiones, disminución o desaparición del dolor sin asociación a efectos secundarios?, y estableciendo el modelo PICOS mostrado a continuación:

- Participantes (P): Pacientes adultos sanos diagnosticados con EAR menor.
- Intervención (I): Terapias tópicas para el tratamiento de la EAR menor.



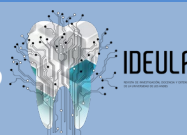
- Comparador (C): Cualquier tratamiento tópico estándar o placebo aplicado en el grupo control.
- Outcomes (O): Los resultados incluyen la disminución del dolor, la desaparición del dolor, la disminución del tamaño de la lesión o cicatrización y la presencia de efectos adversos.
- Study design (S): Serán considerados ensayos clínicos controlados que sean aleatorizados y enmascarados.

### **Estrategia de búsqueda**

Se llevó a cabo una revisión de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y enmascarados, publicados en Pubmed/Medline, CENTRAL de Cochrane en idioma inglés y español hasta el año 2022. La búsqueda se ejecutó utilizando términos de vocabulario controlado MeSH, que fueron consultados en descriptores como DeCs, para garantizar las que las palabras incluidas tuviesen relación con el título, resumen o palabras clave, utilizando como operadores Booleanos las palabras “OR” y “AND”, siguiendo la estrategia Cochrane de Búsqueda Altamente Sensible (revisada en el 2008) para así identificar ensayos controlados y aleatorizados en todos los motores de búsqueda seleccionados, quedando establecida de la siguiente manera: “Recurrent aphthous stomatitis OR aphthae AND randomized controlled trial AND topical”. La búsqueda y selección de los artículos se realizó por dos de los autores de forma independiente, registrando de cada búsqueda los números de serie y el número de registros recuperados.

### **Selección de los estudios**

Los artículos recuperados fueron examinados manualmente de forma independiente por dos de los autores. Las referencias duplicadas fueron eliminadas por el software de gestión de referencias Rayyan. Los títulos y resúmenes de los artículos recuperados fueron examinados, y se excluyeron los estudios irrelevantes. Luego se evaluó el texto completo de todos los artículos potencialmente relevantes y se leyeron minuciosamente. Se discutieron los desacuerdos con la actuación de un tercer autor para así llegar a un consenso.



## **Criterios de inclusión**

Los artículos fueron seleccionados de acuerdo con las siguientes limitaciones:

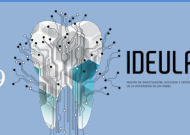
- Ensayos clínicos controlados, aleatorizados, enmascarados, realizados en pacientes adultos sanos con diagnóstico de EAR menor, tratados con terapia tópica y que hubieran sido publicados hasta el año 2022.
- Ensayos clínicos que incluyeran pacientes con una o más aftas menores.
- Ensayos clínicos que incluyeran grupos controlados con placebo o con tratamiento estándar tópico.
- Artículos de investigación con resumen y resultados disponibles en el idioma inglés y/o español.

Criterios de Exclusión:

- Ensayos clínicos controlados no aleatorizados.
- Ensayos clínicos aleatorizados de los cuales no se tuviera acceso completo a los resultados.
- Reportes de casos.
- Estudios en animales.
- Revisiones de la literatura.
- Editoriales, cartas al editor y monografías.

## **Procedimiento de recolección de datos**

De cada estudio se tomaron: los autores, año y país donde se realizó la investigación, el diseño y el tipo de intervenciones aplicadas a los diferentes grupos con su posología, descripción de los



participantes del estudio (tamaño de la muestra, media de edad y desviación estándar y género), período de seguimiento del estudio y las variables clínicas consideradas fueron: tamaño de la lesión, disminución del tamaño de la lesión, tiempo transcurrido antes de la disminución del tamaño de las lesiones, intensidad del dolor, disminución del dolor ante el tratamiento, tiempo transcurrido antes de la desaparición del dolor, desaparición del dolor y efectos adversos. Todos estos datos fueron registrados y plasmados en el instrumento de recolección de datos ideado especialmente para esta investigación.

### **Evaluación de riesgo de sesgo**

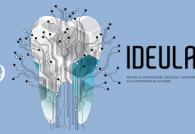
El riesgo de sesgo de cada estudio incluido en la investigación fue evaluado según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB 2.0 del año 2019, siendo evaluada por dos investigadores independientes sin interferencias. Los principales criterios para dicha evaluación fueron:

- Evaluación del proceso de aleatorización.
- Desviaciones de las intervenciones previstas.
- Datos de resultados incompletos.
- Metodología en la medición de resultados.
- Reporte selectivo de resultados.

Evaluando finalmente de cada uno de estos criterios si es alto, medio o bajo.

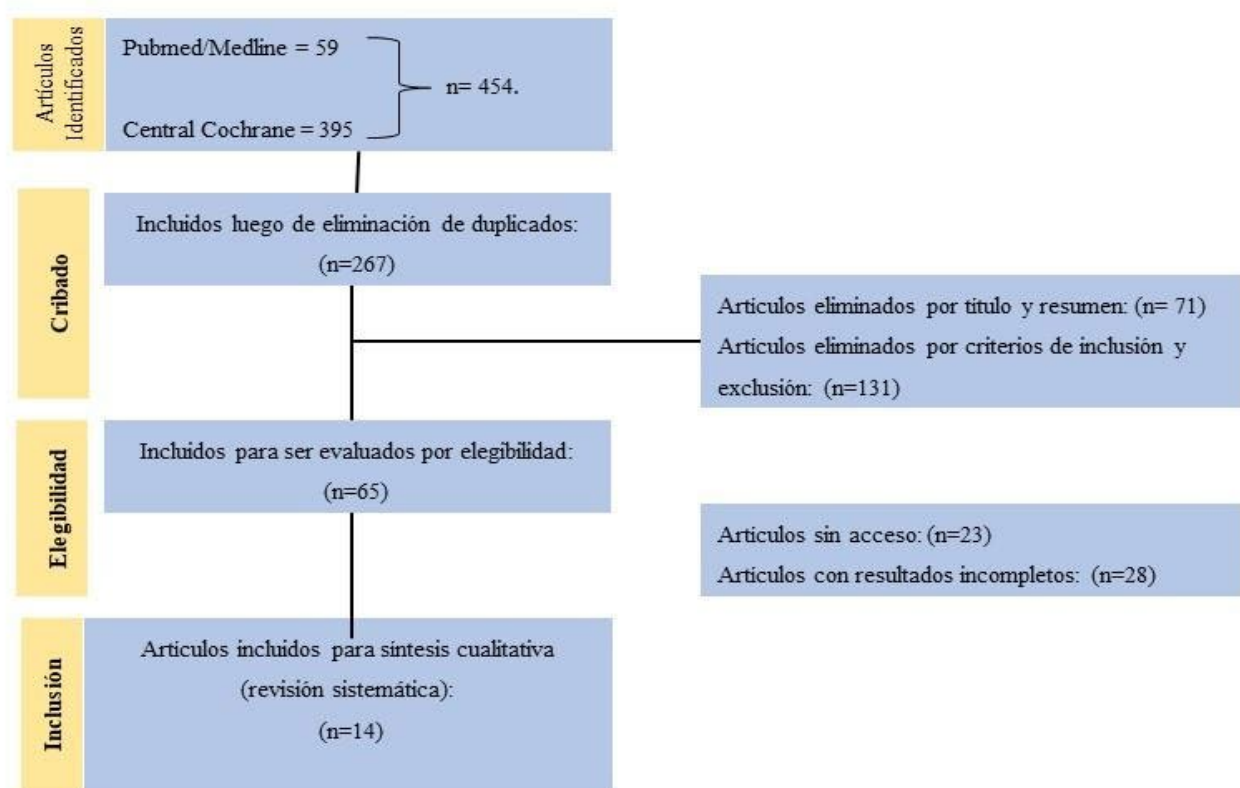
### **RESULTADOS**

La búsqueda inicial arrojó un total de 454 artículos, de los cuales 59 fueron encontrados a través de Pubmed/Medline y 395 en Central de Cochrane. Posteriormente 187 fueron eliminados por ser duplicados, quedando parcialmente incluidos 267 artículos. Se analizaron los estudios por título y resumen quedando incluidos 196. Luego de aplicarse los criterios de inclusión y exclusión se



consideraron 65 artículos para ser sometidos a una lectura selectiva según relevancia de esta investigación, quedando finalmente incluidos para la revisión sistemática 14 artículos, tal como se muestra en la figura 1.

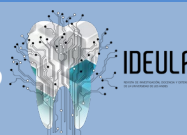
**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA:



### Características generales de los estudios incluidos

Los ECA incluidos en la revisión sistemática datan del año 2007 hasta el año 2022, siendo en su totalidad realizados en países asiáticos. De todos los estudios incluidos, en nueve de ellos se evaluaron tratamientos alternativos a base de componentes naturales y herbales <sup>11,12,15,17,19,20,22,23,24</sup>, en cuatro se evaluaron tratamientos a base de elementos farmacológicos químicos <sup>13,14,16,18</sup> y en uno los

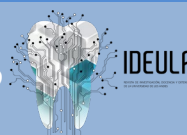




efectos de la terapia fotobiomoduladora del láser <sup>21</sup>. De los 14 ECA, cuatro fueron controlados con el tratamiento estándar para la EAR menor <sup>11,18,19,23</sup>, siete fueron controlados con placebo <sup>14,15,16,17,20,21,24</sup> y tres con tratamiento estándar y también con placebo <sup>12,13,22</sup> (Tabla 1).

La variable de reducción del tamaño de las lesiones y cicatrización fue cuantificada en 13 ECA a través de la medición de la superficie y el área de las úlceras en mm y mm<sup>2</sup>. En tres de ellos compararon el efecto de la cúrcuma en presentaciones de gel de 10 mg/g o al 2% y también en presentación de orabase al 5% con el efecto de la triamcinolona de acetónida al 0,1% <sup>11,19,23</sup>, observándose en dos ensayos resultados similares entre grupo intervención y grupo control con un tiempo de disminución significativa del tamaño de las lesiones al tercer día y tiempo de curación entre seis a diez días aproximadamente <sup>19,23</sup>. Los estudios que consideraron el uso de gel óxido de triéster glicerol <sup>13</sup>, pasta de diosmectita+ bFGF<sup>14</sup>, gel de aloe vera <sup>15</sup>, ungüento de dexametasona<sup>16</sup>, aceite y extracto de *Satureja khuzistanica*<sup>17</sup>, parche mucoadhesivo con cinamaldehído<sup>20</sup>, láser de diodo con longitud de onda 660 nm <sup>21</sup> y aceite ozonizado <sup>24</sup> reportaron resultados alrededor de los tres días para disminución del tamaño de las lesiones y hasta seis días para alcanzar el proceso de curación. El mejor resultado con respecto a esta variable se observó a favor del uso de la miel, la cual reportó la curación de las lesiones a los  $2.73 \pm 0.57$  días <sup>12</sup>, a diferencia del uso de camomila en orabase la cual no reportó valores significativos en comparación con el uso de triamcinolona de acetónida en orabase <sup>22</sup>.

La medición de la variable de disminución o desaparición del dolor fue realizada en 13 ECA a través de la aplicación de una Escala Visual Análoga (EVA) en rangos del 0 al 10 o del 0 al 100, representando el límite inferior la ausencia de dolor y el límite superior un dolor insoportable: los estudios que reportaron mayor cantidad de días para lograr el menor número de la EVA fueron los que compararon la efectividad del uso de ácido hialurónico en gel <sup>18</sup> y cúrcuma en gel y orabase<sup>11,19</sup> y<sup>23</sup>, necesitando aproximadamente siete días para lograr un valor de EVA igual o menor a dos. Los estudios de gel de óxido de triéster glicerol<sup>13</sup>, pasta de diosmectita<sup>14</sup>, gel de aloe vera<sup>15</sup> y aceite ozonizado <sup>24</sup> reportaron aproximadamente seis días para alcanzar el menor valor de la EVA, siendo

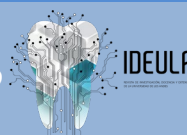


los de mejor resultado para esta variable el uso de extracto de *Satureja khuzistanica* con  $3.40 \pm 0.5$  días<sup>17</sup> y, por último, láser de diodo con longitud de onda 660 nm y miel con 1 día<sup>21</sup> y  $1.04 \pm 0.21$  días<sup>12</sup> respectivamente.

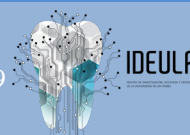
La medición de los efectos adversos se realizó en los 14 ECA incluidos, en los cuales se reportaron efectos adversos en dos de ellos. En el estudio de dexametasona en ungüento se observó en algunos pacientes alergia alrededor de la boca y enrojecimiento en el sitio de aplicación del ungüento, sensación de intenso ardor bucal y en laringe<sup>16</sup>. En el estudio del uso de aceite esencial de *Satureja khuzistanica* los autores reportaron ligeros efectos adversos en dos pacientes quienes sintieron ardor intenso luego de la primera aplicación del tratamiento<sup>17</sup>.

**Tabla 1.** Características generales de los estudios incluidos:

Autor ppal. y Año	País	Tipo de enmascaramiento	Intervención (I)	Control (C)	Muestra (I/C)	Género (M/H)	Media de Edad (DS) C/I
Raman P. 2020 <sup>(11)</sup>	India.	Simple.	Gel de Cúrcuma al 2%.	Triamcinolona de acetona al 0.1% en crema (Kenacort®).	I=30 C=30.	I=19/11 C=22/8	C=21.3 I=21.6
El-Haddad S. 2014 <sup>(12)</sup>	Arabia Saudita	No especifica método de enmascaramiento.	Miel.	1- Triamcinolona de acetona al 0.1% en crema (Kenalog®) 2- Orabase.	I=34 C=1-30 2- 30.	66/28	Rango 20-29 años
Ofluoglu D. 2017 <sup>(13)</sup>	Turquía	Doble.	Óxido de triéster glicerol (TGO) (Protefix®) gel.	1- Triamcinolona de acetona al 0.1% (TA) 2- Placebo.	I= 56 C=1-53 2- 21.	82/78	38.76 (13.03)
Jiang X. 2013 <sup>(14)</sup>	China.	Doble.	A-Pasta de Diosmectita (DS) + Factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF)	D-Pasta placebo.	A-35 B-32 C-35 D-30.	79/50	D-34.50 (4.85) A-33.06 (4.86) B-33.03 (3.28)



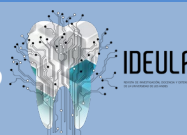
Autor ppal. y Año	País	Tipo de enmascaramiento	Intervención (I)	Control (C)	Muestra (I/C)	Género (M/H)	Media de Edad (DS) C/I
			B- Pasta de DS C- Pasta de bFGF.				C-31.53 (5.21)
Mansour G. 2013 <sup>(15)</sup>	Irán.	Doble	1-Gel mucoadhesivo de aloe vera 2-Gel mucoadhesivo de mirra	3-Gel placebo.	1-30 2-30 3-30.	52/38	31.7(8.4)
Liu C. 2012 <sup>(16)</sup>	China	Doble.	Ungüento de dexametasona	Ungüento placebo.	120/120	I= 68/52 C= 70/50	C= 32.29 (11.248) I= 31.67(12.041)
Amanlou M. 2007 <sup>(17)</sup>	Irán.	Doble.	1-Extracto de Satureja khuzistanica 2-Aceite esencial de Satureja khuzistanica.	Placebo con solución hidroalcohólica.	A-20 B-20 C-20.	32/28	28.48
Koray M. 2016 <sup>(18)</sup>	Turquía	No especifica método de enmascaramiento.	Acido Hialurónico en Gel Aftamed®	Triamcinolona acetonida al 0,1% Kenacort®	Total de pacientes en el estudio= 57	29/28	37.12 (11.3)
Kia S. 2020 <sup>(19)</sup>	China.	Doble.	Cúrcuma en Orabase al 5%.	Triamcinolona acetonida al 0,1% en Orabase.	I= 29 C= 29	22/36	C= 45.05 (8.9) I= 43.72 (9.62)
Molania T. 2022 <sup>(20)</sup>	Irán.	Doble	Parche mucoadhesivo con cinamaldehído.	Parches placebo de estearato de magnesio y alginato de sodio.	I= 22 C= 22	I= 19/3 C= 17/5	C= 30.59 (6.08) I= 30.41 (5.41)
Soliman H. 2019 <sup>(21)</sup>	Arabia Saudita	Simple.	Láser de diodo (longitud de onda 660 nm.	Enjuague con bicarbonato de sodio.	I=10 C=10.	I=4/6 C=3/7	C= 28.1 (5.8) I= 30.1 (6.9)
Andishe A.	Irán.	Doble.	Camomila en Orabase.	1- Triamcinolona	I= 14	I= 10/4	I= 28.29(7.45)



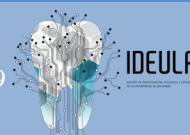
Autor ppal. y Año	País	Tipo de enmascaramiento	Intervención (I)	Control (C)	Muestra (I/C)	Género (M/H)	Media de Edad (DS) C/I
2015 <sup>(22)</sup>				de acetonida en Orabase. 2- Orabase placebo.	C= 1-14 2-15.	C= 1-5/9 2-10/5.	C= 1-30.86(4.8) 2-28.93(7.3).
Deshmukh RA. 2014 <sup>(23)</sup>	India.	Doble.	Gel de cúrcuma 10 mg/g.	Triamcinolona de acetonida en gel al 0.1%.	I= 30 C= 30.	29/31.	I= 32.96(11.422) C= 32.09(12.31)
Ayesha D. 2015 <sup>(24)</sup>	India.	Simple.	A-Aceite Ozonizado. B-Aceite de sésamo.	C-Placebo= agua destilada.	A=10 B=10 C=10.	A= 8/2 B= 6/4 C= 7/3.	A= 23.00(4.78) B= 22.30(4.27) C= 22.90(4.31).

**Tabla 2.** Seguimiento, posología, variables y resultados principales de los estudios incluidos:

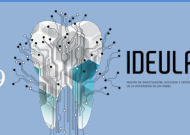
Estudio	Seguimiento	Posología (I)	Variables	Efectos adversos	Resultado
Raman P. 2020 <sup>(11)</sup>	7 días.	No informa.	Reducción del dolor. Tiempo de curación.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de Triamcinolona de acetonida al 0.1%. Dolor= 4.570 días y Curación= 6.769 p <0.001
El-Haddad S. 2014 <sup>(12)</sup>	8 días.	4 aplicaciones diarias durante 5 días.	Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización. Reducción del dolor.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de miel. Reducción de tamaño y cicatrización: 2.73 ± 0.57 días y desaparición del dolor= 1.04 ± 0.21 días p < 0.001.
Ofluoglu D. 2017 <sup>(13)</sup>	7 días.	4 aplicaciones diarias durante 7 días.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de TGO. Reducción del dolor valor de EVA al día 6= 2.33±1.03 valor de p < 0.001. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización=5.79±2.53 mm:p <0,001.



Estudio	Seguimiento	Posología (I)	Variables	Efectos adversos	Resultado
Jiang X. 2013 <sup>(14)</sup>	6 días.	4 aplicaciones diarias durante 5 días.	Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización. Reducción del dolor.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de DS + bFGF. Reducción del tamaño de la lesión al día 6= 4.1± 2.6 mm. Reducción del dolor al día 6 valor de EVA=2.4±0.3.
Mansour G. 2013 <sup>(15)</sup>	6 días.	4 aplicaciones diarias durante 5 días.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de gel mucoadhesivo de aloe vera. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización al día 6= 2.5± 1.1 mm <sup>2</sup> . Reducción del dolor al día 6 valor de EVA=2.5±1.1.
Liu C. 2012 <sup>(16)</sup>	6 ±2 días.	3 aplicaciones diarias durante 5 día.	Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización. Efectos adversos.	Alergia alrededor de la boca y enrojecimiento en sitio de aplicación del ungüento, sensación de quemazón bucal y en laringe.	Resultados a favor del uso de ungüento de dexametasona. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización al día 6±2 =0.860± 2.6835 mm <sup>2</sup> de p < 0.001.
Amanlou M. 2007 <sup>(17)</sup>	10 días.	4 aplicaciones diarias no indica durante cuantos días.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Sensación ligera de quemazón únicamente en la primera aplicación en 2 pacientes del grupo de aceite esencial.	Resultados a favor del uso de extracto para cicatrización= 5.90 ± 1.24 días, y a favor del uso de aceite para reducción del dolor= 3.20 ± 0.41 días.
Koray M. 2016 <sup>(18)</sup>	8 días.	4 aplicaciones diarias durante 7 días.	Reducción del dolor.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de ácido hialurónico en gel. Reducción del dolor al día 7 valor de EVA=2,30 ± 0,90.
Kia S. 2020 <sup>(19)</sup>	10 días.	3 aplicaciones diarias durante 10 días.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados similares entre grupos cúrcuma y Triamcinolona para reducción de dolor y del tamaño de la lesión. p=0.910 al día 1 y p=0.363 al día 10.



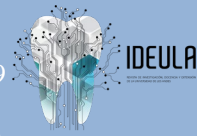
Estudio	Seguimiento	Posología (I)	Variables	Efectos adversos	Resultado
Molania T. 2022 <sup>(20)</sup>	7 días.	3 aplicaciones diarias por 7 días.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados favorables para el uso de parche mucoadhesivo de cinamaldehído. $0.04 \pm 0.21$ mm $p = < 0.001$ . Reducción del dolor al día 7 valor de EVA = $0.0 \pm 0.0$ $p = < 0.00$ .
Soliman H. 2019 <sup>(21)</sup>	7 días.	1 sola irradiación.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados favorables para el uso de láser. Reducción del dolor al día 1 valor de EVA = $2.00 \pm 1.61$ $p < 0.0001$ . Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización al día 6 = $0.17 \pm 0.50$ $p = 0.001$ .
Andishe A. 2015 <sup>(22)</sup>	7 días.	4 aplicaciones diarias hasta curación.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados favorables hacia el uso de Triamcinolona. Reducción del dolor al día 6 valor de EVA = $0.43 \pm 0.85$ . Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización al día 6 = $0.21 \pm 0.43$ mm.
Deshmukh RA. 2014 <sup>(23)</sup>	7 días.	3 aplicaciones diarias hasta curación.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados similares entre grupos Triamcinolona y cúrcuma. Día 0 valor de $p = 0.630$ y Día 7 valor de $p = 1.000$ .
Ayesha D. 2015 <sup>(24)</sup>	7 días.	No específica.	Reducción del dolor. Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización.	Ninguno.	Resultados a favor del uso de aceite de ozono. Reducción del dolor al día 6 valor de EVA = $1.50 \pm 0.70$ . Reducción del tamaño de la lesión y cicatrización al día 6 (diferencia de medias con respecto al inicio) = $3.70 \pm 0.48$ .



## **Evaluación del riesgo de sesgo**

Los ECA realizados por Raman et al., Soliman et al. y Ayesha et al., fueron evaluados según el modelo de “intención por tratar”. El riesgo de sesgo general fue evaluado como moderado en las investigaciones de Raman et al. y Ayesha et al., debido a ciertas dudas con respecto a la medición de los resultados, pues en su metodología no incluyen el enmascaramiento de los evaluadores de los resultados. En el caso del ECA realizado por Soliman et al., el método de enmascaramiento, aunque es simple, se aplicó en los pacientes quienes estuvieron cegados durante el proceso y fungieron como evaluadores de la variable en estudio a través de la EVA, por lo tanto, se considera que las dudas anteriormente expuestas no representan problemas en cuanto al reporte selectivo de los resultados.

Las investigaciones realizadas por El-Haddad et al, Ofluoglu et al. y Andishe et al., fueron evaluados bajo el modelo “por protocolo” con un riesgo de sesgo general moderado debido a que durante estos estudios hubo pérdidas de participantes en los grupos de intervención y control, sin reportar resultados de los individuos que abandonaron los programas de investigación. Dichas pérdidas no fueron estadísticamente significativas para la evaluación del efecto total de los tratamientos. Solo se reportan los datos de quienes cumplieron de forma completa con el esquema de tratamiento de los protocolos.



El resto de los ECA incluidos en la revisión sistemática fueron evaluados con un bajo riesgo de sesgo por poseer suficiente calidad metodológica, tal como se demuestra en los gráficos 1 y 2.

Estudio	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Raman P., et al. 2020	+	+	+	!	+	!	+ Bajo riesgo
Jiang, X., et al. 2013	+	+	+	+	+	+	! Algunas dudas
Mansour G., et al. 2013	+	+	+	+	+	+	• Alto riesgo
Liu C., et al. 2012	+	+	+	+	+	+	
Amanlou M., et al. 2007	+	+	+	+	+	+	D1 Proceso de aleatorización
Koray M., et al. 2016	+	+	+	+	+	+	D2 Desviaciones de las intervenciones previstas
Kia S., et al. 2020	+	+	+	+	+	+	D3 Falta de datos de resultado
Molania T., et al. 2022	+	+	+	+	+	+	D4 Medición del resultado
Soliman H., et al. 2019	+	+	+	!	+	!	D5 Reporte selectivo de resultados
Ayesha Thabusum D., et al. 2015	+	+	+	!	+	!	

Gráfico 1: Evaluación de riesgo de sesgo con el modelo “intención por tratar”

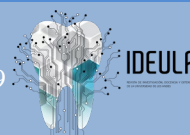
Estudio	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
El-Haddad S., et al. 2014	+	!	+	+	+	!
Ofluoglu D., et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Andishe Tadbir A., et al 2015	+	!	+	+	+	!
Deshmukh RA., et al. 2014	+	!	+	!	+	!

Gráfico 2: Evaluación de riesgo de sesgo con el modelo por protocolo

## DISCUSIÓN

En la actualidad se reconoce el uso de los corticosteroides tópicos como primera línea de tratamiento para la EAR menor, sin embargo, la literatura mundial reporta una gran variedad de tratamientos tópicos alternativos con eficacia similar a éstos con respecto a la reducción del dolor y tiempo de curación en esta entidad.



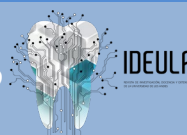


Varios estudios incluidos en esta revisión sistemática muestran como la cúrcuma en gel de 10mg/g o en orabase al 5% es un prometedor tratamiento tópico para la EAR con una eficacia comparable al uso de esteroides tópicos en ungüento o crema, coincidiendo con los resultados de la revisión sistemática realizada por Al-Maweri et al en 2020 o la revisión sistemática realizada por Gharibpouret al. en 2021, dónde reportan que su eficacia es similar al uso de la triamcinolona de acetona que es actualmente considerada como el tratamiento de primera línea para esta patología<sup>25</sup>. Se presume que la cúrcuma tiene influencia en la disminución de la expresión de ciertos mediadores químicos inflamatorios como citoquinas, interleuquinas, TNF- $\alpha$  y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), lo que clínicamente se traduce como propiedades antiinflamatorias, antitumorales, antibacterianas y analgésicas.<sup>26</sup>.

En 2016, Najeeb et al. y Suter et al. concluyeron a través de dos revisiones sistemáticas que el uso de láser de bajo nivel puede ser una adecuada terapia para el alivio de los signos y síntomas de la EAR, promoviendo la cicatrización de las lesiones y un alivio inmediato del dolor <sup>27,28</sup> resultados que coinciden con los de esta investigación. Pero debido a la alta variación de los tipos de láser y sus configuraciones, actualmente no ha sido posible establecer un protocolo estándar para el tratamiento de la EAR<sup>28</sup>.

A través de ensayos clínicos se ha demostrado que la miel contiene una amplia gama de aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, además de grandes cantidades de azúcares fácilmente asimilables los cuales favorecen la regeneración tisular y ayudan a la reducción de la inflamación, el edema, el exudado y el dolor, los cuales figuran como características muy propias de las úlceras de la EAR. Por su composición, permite que se forme una película protectora sobre la úlcera que hace las veces de apósito manteniéndola aislada del medio bucal favoreciendo la disminución de la sensación del dolor y evitando la sobreinfección<sup>29</sup>.

El cinamaldehído es un compuesto aromático que representa el ingrediente principal del aceite de canela conformándolo en un 65%. Entre sus propiedades resaltan las de inhibir la IL-1 $\beta$  y el FNT-



$\alpha$ , así como reducir las especies reactivas de oxígeno y la fosforilación de la proteína quinasa estimulada por lipopolisacáridos. Es ampliamente conocida la actuación del FNT- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  en el desarrollo de la EAR <sup>30</sup>, razón por la cual este compuesto resultaría muy eficaz en su tratamiento.

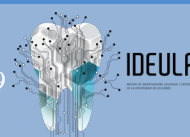
Las limitaciones de este estudio radican en la calidad metodológica de algunas de las investigaciones incluidas y la variedad de protocolos para la administración de los distintos tratamientos, lo que dificulta poder evaluar la evidencia sobre la eficacia de estos, en este sentido se recomienda la realización de un mayor número de ECA, con muestras más significativas y mejor calidad metodológica para poder evaluar la eficacia de las distintas terapias alternativas propuestas para el tratamiento de la EAR, las cuales parecieran ser opciones terapéuticas eficaces y prometedoras en el tratamiento de la EAR menor.

## CONCLUSIÓN

Considerando la evidencia disponible en la literatura mundial, esta revisión sistemática recomienda el uso del láser y la miel como intervenciones eficaces para reducir el dolor a muy corto plazo, así como la cúrcuma en gel u orabase en concentraciones del 2 al 5% o de 10mg/g como alternativa a los corticosteroides tópicos por tener resultados muy similares en términos de cicatrización y reducción del dolor. Los corticoesteroides como la triamcinolona de acetona y la dexametasona quedan reiterados como una terapia efectiva. La miel y los parches con cinamaldehído se perfilan como buena alternativa para acortar el plazo de curación de las lesiones, siendo la cualidad en común de todas las terapias anteriormente mencionadas la ausencia de efectos adversos.

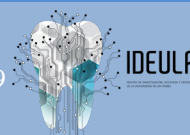
### Registro y aspectos bioéticos:

A este protocolo le fue concedido el aval CB-149-2022 por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

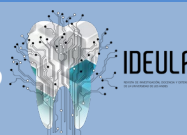


## REFERENCIAS

1. Giannetti L, Murri A, Lo Muzio L. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatol.* 2018; 67:125-8.
2. Sánchez J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *ActasDermo-Sifiliogr.* 2020;111(6):471-480.
3. Wilhelmsen W, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara D. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the brazilian population. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2009; 75(3): 426-431.
4. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2013; 62(3), 205–215.
5. Wu D, Xin J, Liu J, Zhou P. The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: A meta-analysis. *Arch. Oral Biol.* 2018; 93, 3–11.
6. Mimura M, Borra R. C, Hirata C, de Oliveira N. Immune response of patients with recurrent aphthous stomatitis challenged with a symbiotic. *J. Oral Pathol. Med.* 2017; 46(9), 821–828.
7. Hegde S, Ajila V, Babu S, Kumari S, Ullal H, Madiyal A. Evaluation of salivary tumour necrosis factor–alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur Oral Res.* 2018; 52(3): 157-61.
8. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinass E, Farnetani F, Dattola A, Di Matteo E, Pellacani G, Giannetti L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment and management. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(4): e2021099.
9. Kalhori K, Vahdatinia F, Jamalpour M. R, Vescovi P, Fornaini C, Merigo E, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Medicine. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery.* 2019; 37(12):837–861.
10. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic, S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *PIRO.* 2018; 11(3), 184–186.
11. Raman P, Pitty R, Krithika CL. Topical Curcumin and Triamcinolone Acetonide in Recurrent Minor Aphthous Ulcers: A Pilot Trial. *J Contemp Dent Pract.* 2020; 21(8): 884–890.
12. El-Haddad S, Asiri F, Al-Qahtan H, Al-Ghmlas A. Efficacy of honey in comparison to topical corticosteroid for treatment of recurrent minor aphthous ulceration: a randomized, blind, controlled, parallel, double-center clinical trial. *Quintessence Int.* 2014; 45 (8): 691-701.
13. Ofluoglu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Namdar-Pekiner F, Tanyeri H. An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (tgo) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Yurkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22 (2): e159-66



14. Jiang XW, Zhang Y, Zhang H, Lu K, Yang SK, Sun GL. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116 (5): 570-575.
15. Mansour G, Ouda S, Shaker A, Abdallah HM. 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.* 2013; 43(6): 405–409.
16. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, Zhou H. Efficacy and Safety of Dexamethasone Ointment on Recurrent Aphthous Ulceration. *Am J Med.* 2012; 125(3): 292–301.
17. Amanlou M, Babae N, Saheb-Jamee M, Salehnia A, Fars am H, Tohidast Akrad Z. Efficacy of Satureja khuzistanica extract and its essential oil preparations in the management of recurrent aphthous stomatitis. *DARU.* 2007;15(4): 231-235.
18. Koray M, Ofluoglu D, Senemtasi A, Issever H. The efficacy of hyaluronic acid gel in recurrent aphthous stomatitis Original Clinical Research. *Oral Diseases.* 2016; 22: 14–41.
19. Kia SJ, Mansourian A, Basirat M, Akhavan M, Mohtasham- Amiri Z, Moosavi MS. New Concentration of Curcumin Orabase in Recurrent Aphthous Stomatitis: a randomized, controlled clinical trial. *J. Herb. Med.* 2020; 100336.
20. Molania T, Malekzadeh A, Saeedi M, Moosazadeh M, Valipour F, Sohrab S, Salehabadi N, Salehi M. Evaluation of cinnamaldehyde mucoadhesive patches on minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health.* 2022; 22(235): 1-7.
21. Soliman H, Mostafaa D. Clinical Evaluation of 660 nm Diode Laser Therapy on the Pain, Size and Functional Disorders of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7(9): 1516–1522.
22. Andishe A, Pourshahidi S, Ebrahimi H, Hajipour Z, Memarzade MR, Shirazian S. The effect of Matricaria chamomilla (chamomile) extract in Orabase on minor aphthous stomatitis, a randomized clinical trial. *J. Herb. Med.* 2015; 5(2): 71–76.
23. Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharma Investig.* 2014; 4:138-41.
24. Ayesha Thabusum D, Sudhakara R, Rajesh N. “Ozone” – The New Nemesis of Canker Sore. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2015;9(3): ZC01-ZC04.
25. Al-Maweri S, Alaizari N, Alharbi A, Alotaibi S, AlQuhal A, Almutairi B, Almutairi A. Efficacy of curcumin for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2020; 1–18.
26. Gharibpour F, Fakheran, Parvaneh A, Shirban, Bagherniya M, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Clinical Use of curcumin for the treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: a systematic review of clinical trials. *Springer.* 2021;1291: 229-237.



27. Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb B, Qasim S. B, Zafar M. Management of recurrent aphthous ulcers using low-level lasers: A systematic review. *Medicina*. 2016; 52(5): 263–268.
28. Suter V, Sjölund S, Bornstein M. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2017; 32(4): 953–963.
29. Halim D, Mahanani E, Saini R, Omar M, Rubiantee N, Khursheed M. A Comparison Study on the Effectiveness of Local Honey and Salicylate Gel for Treatment of Minor Recurrent Aphthous Stomatitis. *Int. J. Med. Sci*. 2013;20(6):770 – 772.
30. Molania T, Malekzadeh A, Saeedi M, Moosazadeh M, Valipour F, Sohrab S, Salehabadi N, Salehi M. Evaluation of cinnamaldehyde mucoadhesive patches on minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2022; 22(235):1-7.