
Revisión Sistemática

Tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en pacientes inmunocomprometidos. Revisión sistemática

Treatment of recurrent aphthous stomatitis in immunocompromised patients. Systematic review

Aislen Yanes Rojas^{1*}. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-411X>

Ana Iris Gómez Martínez². ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4051-4757>

Lester Celaya Palleiro¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7608-2119>

Vicente Eloy Fardales Macías³. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7591-653X>

¹Clínica Estomatológica Municipal de Yaguajay, Sancti Spíritus, Cuba.

²Clínica Estomatológica Municipal de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: aislen.yanes@nauta.cu

RESUMEN

Fundamento: Aunque la estomatitis aftosa recurrente no tiene una etiología bien definida porque es una enfermedad multicausal, se ha reconocido que las interacciones o el debilitamiento del sistema inmunitario, contribuyen principalmente a la magnitud del proceso patológico. Las propuestas de tratamiento en pacientes inmunocomprometidos son diversas y por lo general se centran en alteraciones inmunológicas específicas.

Objetivo: Evaluar el efecto clínico de los tratamientos propuestos para la estomatitis aftosa recurrente en pacientes inmunocomprometidos.

Metodología: La búsqueda se realizó en las bases de datos *PubMed/Medline* y *Cochrane*. Se incluyeron ensayos clínicos que tuviesen entre sus variables de respuesta principales: Cicatrización de la úlcera aftosa, tiempo de cicatrización, de recurrencia e intensidad del dolor y entre las variables secundarias: Los efectos adversos y los síntomas. La extracción de datos se realizó de manera independiente por los autores. Se aplicó la metodología por la colaboración *Cochrane* para evaluar el riesgo de sesgo en cada uno de los estudios.

Resultados: Se incluyeron 11 ensayos clínicos (8 controlados) publicados entre 1995 y 2020 y que aportan resultados de la eficacia de varias intervenciones terapéuticas: talidomida (4), irsogladine (2), rebamipida (1), láser de diodo (1), cápsulas de Omega-3 (1), vitamina B 12 (1), Complejo B (1). Seis de estos estudios incluyeron pacientes con la forma menor de estomatitis aftosa recurrente. El periodo de seguimiento estuvo entre los 14 y 360 días.

Conclusiones: La talidomida puede ser eficaz en el alivio de los síntomas, la cicatrización y remisión de las lesiones, el diodo de láser y vitamina B12 en la disminución de la intensidad del dolor.

DeCS: REVISIÓN SISTEMÁTICA; ESTOMATITIS AFTOSA/terapia; VITAMINA B 12/uso terapéutico; TALIDOMIDA/uso terapéutico; LÁSERES DE SEMICONDUCTORES/uso terapéutico.

Palabras clave: Estomatitis aftosa recurrente; tratamiento; terapia; pacientes inmunocomprometidos; revisión sistemática; vitamina B 12 y uso terapéutico; talidomida y uso terapéutico; láseres de semiconductores y uso terapéutico.

ABSTRACT

Background: Although recurrent aphthous stomatitis does not have a well-defined etiology due to it is a multicausal disease, it has been recognized that the interactions or the weakening of the immune system, contribute mainly to the magnitude of the process pathological. Treatment proposals in immune compromised patients are diverse and they usually focus on specific immunological alterations.

Objective: To evaluate the clinical effect of the proposed treatments for recurrent aphthous stomatitis in immunocompromised patients.

Methodology: The search was performed in the *PubMed/Medline* and *Cochrane* databases. Clinical trials were included that could have among their main response variables: Aphthous ulcer healing, healing time, recurrence and pain intensity and among the secondary variables: Adverse effects and symptoms. data extraction was done independently by the authors. The methodology was applied by *Cochrane* collaboration to assess the risk of bias in each of the studies.

Results: 11 clinical trials (8 controlled) published between 1995 and 2020 and that provided the results of the efficacy of various therapeutic interventions: thalidomide (4), irsogladine (2), rebamipide (1), diode laser (1), Omega-3 capsules (1), vitamin B 12 (1), Complex B (1). Six of these studies included patients with the minor form of stomatitis recurrent aphthous. The follow-up period was between 14 and 360 days.

Conclusions: Thalidomide may be effective in relieving symptoms, healing and remission of the lesions, the laser diode and vitamin B12 in the decrease of the intensity of the pain.

MESH: SYSTEMATIC REVIEW; STOMATITIS APHTHOUS/drug therapy; VITAMIN B 12/therapeutic use; THALIDOMIDE/therapeutic use; LASERS SEMICONDUCTOR/therapeutic use.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis; treatment; therapy; immunocompromised patients; systematic review; vitamin B 12 and therapeutic use; thalidomide and therapeutic use; lasers semiconductor and therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) afecta aproximadamente al 60 % de las personas en edades comprendidas entre los 20 y 50 años y su presencia no guarda relación con la ubicación geográfica ni con la raza. ⁽¹⁻³⁾ Si bien existe evidencia a favor de que las interacciones del sistema inmunitario (encargado de proteger y reparar al organismo) contribuyen principalmente a la magnitud del proceso patológico, ^(4,5) su etiología no está clara, ya que estas lesiones se asocian a un gran número de procesos locales y sistémicos muy diversos con rasgos histopatológicos similares. ⁽⁶⁾

Desde el punto de vista inmunopatogénico define como una enfermedad iniciada por un desorden de las células T y B del sistema inmune y de los factores de defensa no específicos. Esto conlleva a un incremento del contenido y la virulencia de la microflora bucal, lo que a su vez estimula la sensibilidad bacteriana de los pacientes con EAR. ⁽⁷⁻¹¹⁾

Se sostiene que la eficacia de las propuestas de tratamiento de la EAR es cuestionable debido a las deficiencias metodológicas de los ensayos clínicos, en particular aquellos estudios que incluyen pacientes inmunocomprometidos, ^(12,13) razón por la cual el objetivo del presente estudio consiste en evaluar el efecto clínico de los tratamientos propuestos para la EAR en pacientes inmunocomprometidos.

METODOLOGÍA

Esta revisión se realizó en correspondencia con las directrices de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para las revisiones sistemáticas. Se consideran solo ensayos clínicos que evalúen el efecto clínico de los tratamientos de la estomatitis aftosa recurrente en pacientes inmunocomprometidos. La pregunta clínica se estructura del modo siguiente:

Participantes: Pacientes inmunocomprometidos con estomatitis aftosa recurrente mayores de 18 años.

Intervención: Cualquier tratamiento preventivo o curativo administrado sistemáticamente por un periodo no inferior a 2 semanas.

Comparación: Incluye tratamiento con placebo o con otro fármaco. También ensayos clínicos que no incluyen grupo de comparación.

Variables de resultado

Las variables de resultado principales fueron cicatrización de la úlcera aftosa bucal, tiempo de cicatrización, tiempo de recurrencia, número de recurrencias, número de úlceras aftosas bucales e intensidad del dolor. Las variables secundarias: efectos adversos y síntomas.

Diseño del estudio: Ensayos clínicos

Se excluyen las series de casos, los reportes de casos, estudios observacionales, estudios en animales, editoriales, cartas al editor, artículos de revisión, comentarios y monografías.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de los estudios se desarrolló en las bases de datos *PubMed/Medline* y *Cochrane* de enero a abril de 2021 y se limitó a ensayos clínicos publicados entre 1995 y 2020. Los términos empleados fueron: estomatitis aftosa (*stomatitis, aphthous*), recurrencia de estomatitis aftosa (*recurrent aphthous stomatitis*), úlceras orales recurrentes (*recurrent aphthous ulcers*), trastornos inmunológicos (*immunologic disorder*), inmunodeficiencia (*immunodeficiency*). Los títulos y resúmenes de los artículos identificados se analizaron, excluyéndose los que no resultaron necesarios para esta investigación. El resto de los artículos se analizó en profundidad y en caso de desacuerdos, se resolvió mediante el consenso.

Extracción de datos

De cada uno de los estudios incluidos se obtuvo los siguientes datos: Autores, año de publicación, diseño del estudio, tipo y características de la intervención, descripción de los participantes (número, datos sobre edad y género), periodo de seguimiento y principales variables de resultado.

Calidad de los estudios

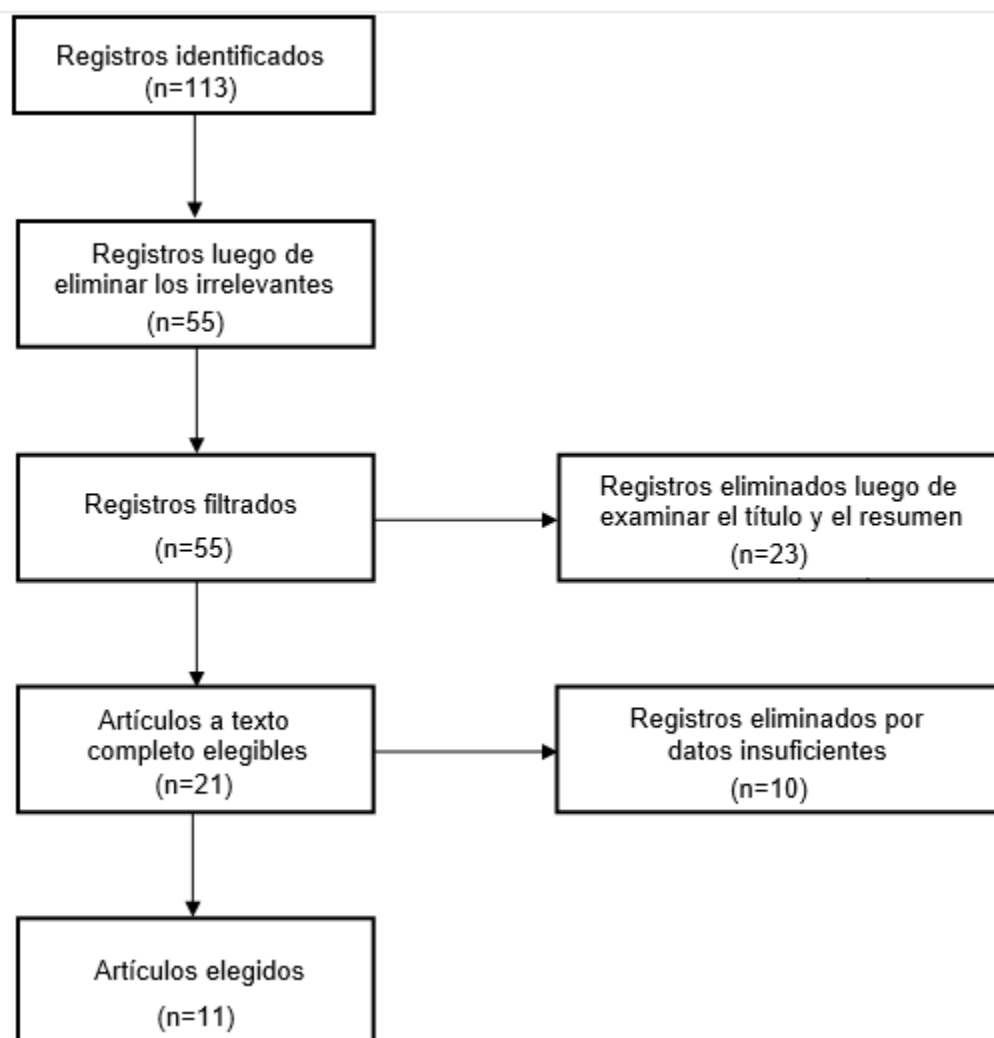
Tres de los autores evaluaron de modo independiente la calidad metodológica de los estudios con la herramienta propuesta por la colaboración *Cochrane*, la cual posibilita una evaluación del riesgo de sesgo basada en 6 dominios metodológicos: Generación de la secuencia, ocultamiento de la secuencia, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores de los resultados, datos de resultados incompletos, comunicación selectiva de resultados y otras fuentes de sesgo. Cada dominio se evalúa en una escala de tres categorías: Bajo riesgo de sesgo, alto riesgo de sesgo, riesgo poco claro. En caso de discrepancias en las evaluaciones un cuarto autor evaluó el estudio, para debatir los resultados hasta obtener una evaluación y llegar a un consenso.

RESULTADOS

Información general de los estudios incluidos

En la figura 1 se muestra el proceso de selección de los estudios incluidos; inicialmente fueron identificados 113 registros de estudios (Figura 1), de los cuales 58 fueron irrelevantes. De los 55 restantes, 23 se excluyeron luego de leer el título y el resumen, quedaron 21 estudios potencialmente elegibles; de estos, no se consideraron 10 por presentar datos insuficientes, incluyéndose finalmente 11 estudios. ⁽¹⁴⁻²⁴⁾

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática.



Se incluyeron 11 estudios que fueron publicados entre los años 1995 y 2020 y que aportan resultados sobre la eficacia de varias intervenciones terapéuticas: Talidomida (4),⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ irsogladine (2), rebamipida (1), láser de diodo (1), cápsulas de Omega-3 (1), vitamina B 12 (1), Complejo B (1). Ocho son ensayos controlados,^(15-17,20-24) seis declaran que incluyeron pacientes que presentaban la forma menor de EAR.^(15,17,21-24) El periodo de seguimiento fue desde los 14 hasta los 360 días y el tamaño de muestra entre 10 y 30 participantes. En tres estudios^(16,19,23) no se aportan los datos del sexo y de estos en dos tampoco se informa sobre la edad de los participantes.^(16,23) De los nueve estudios que aportan datos sobre la edad, uno informa el número de sujetos por debajo o encima de los 40 años (29 - 22),⁽²¹⁾ tres describen el rango que va desde los 10 hasta los 78 años, tres estudios^(15,22,24) reportan que en el grupo de estudio la edad promedio fue 36.2, 37.7, 36.76 y en el control 34.4, 37.71, 34.93 y dos que fueron de 48.5 y 59.6.^(18,19) (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los ensayos clínicos incluidos.

Autor/es (año)	Intervención	Control	Tipo de EAR	Seguimiento (días)	Tamaño de muestra E/C	Sexo	Edad media (rango)
Paterson DL, et al. ⁽¹⁴⁾ (1995)	Talidomida 200 mg/d	No	ND	14	20/0	M	26-53
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁵⁾ (1997)	Talidomida (200 mg /d)	Placebo	Menor	28	29/28	E: 26 M C: 24 M	E: 36.2 C: 34.4
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁶⁾ (2001)	Talidomida 100 mg 3 x semana	Placebo	ND	180	23/26	ND	ND
Mimura MA, et al. ⁽¹⁷⁾ (2009) ¹	Talidomida (100 mg/d)	Dapsona Colchicina Pentoxifilina	Menor:1 5 Mayor: 6	180-360	Talidomina 7 Dapsona 8 Colchicina 5 Pentoxifilina 1	9 M	35.5 (10-78)
Nanke Y, et al. ⁽¹⁸⁾ (2008)	Isogladine 2-4mg/ d	No	ND	90	10/0	7 M	48.5
Hayashi N, et al. ⁽¹⁹⁾ (2013)	Melato de irsogladine 4mg/d	No	ND	336 (48 s)	10/0	ND	59.6
Matsuda T, et al. ⁽²⁰⁾ (2003)	Rebamipida 300 mg/d	Placebo	ND	84-168 (12- 24 s)	19/16	E: 9 M C: 5 M	E:46.7 (19-75) C: 44.3 (20-66)
Huo X, et al. ⁽²¹⁾ (2020) ²	Láser de diodo	Acetato de triamcinolona 0.1%	Menor	7	25/26	E: 8 M C: 9 M	< 40 años E: 16 C: 13
Hadian Z, et al. ⁽²²⁾ (2021)	3 cápsulas diarias de Omega-3 (1000 mg)	Placebo	Menor	180	20/20	E: 11 M C: 10 M	E: 37.7 C: 37.71
Golestannejad Z, et al. ⁽²³⁾ (2017) ³	Metilcobalamina	Triamcinolona	Menor	9	20/20	ND	ND
Rasi A, et al. ⁽²⁴⁾ (2017) ⁴	Inyectable	Oral	Menor	56	30/30	E: 17 M C: 13 M	E: 36.76 C: 34.93

1: Dapsona (25 mg/día por 3 días, 50 mg/día por 3 días, 75 mg/día por 3 días, 100 mg/día dosis mantenimiento), colchicina (0.5 mg/día por 7 días 1.0 mg/día por 7 días 1.5 mg/día dosis mantenimiento), pentoxifilina (400 mg 3 veces al día.

2: Láser de diodo (810 nm, 1.0 W, tiempo de irradiación 20 segundos para 3 aplicaciones) durante 3 días consecutivos y acetato de triamcinolona 0.1 % tres veces al día.

3: Metilcobalamina: una inyección diaria (0.1 cc/cm²) en la submucosa y triamcinolona: una inyección diaria (0.1 cc/cm²) en la submucosa.

4: Inyectable: Vitamina B (B1: 100 mg, B6: 100 mg, B12: 1000 µg) y oral: Complejo B (B1 + B2 + B6 + nicotinamide), una tableta de hierro, ácido fólico y vitamina C (250 mg).

Efectos de las intervenciones

Intervención terapéutica: Talidomida

Paterson DL, et al. ⁽¹⁴⁾ describe el uso de la talidomida (200 mg diarios por 14 días) en una serie de casos compuesta por 20 hombres con enfermedad ulcerativa dolorosa, portadores de VIH (edad 26-53 años) y que participaron en un ensayo clínico abierto entre julio de 1989 y marzo de 1993. El 80 % tiene un conteo de linfocitos T CD4+ < 200 µL.

Se observaron efectos adversos en 7 pacientes (35 %): erupción cutánea (5), neuropatía periférica (1) y fatiga excesiva (1). En 14 de los 16 pacientes con úlceras bucales se observó una cicatrización completa después de 14 días de tratamiento; los dos restantes necesitaron extender el tratamiento hasta los dos meses y solo se observó una mejoría en el proceso de cicatrización (alivio de los síntomas que no requiere terapia analgésica local). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los conteos de linfocitos T CD4+ antes y después del tratamiento (p=0.06).

En 1997 Jacobson JM, et al. ⁽¹⁵⁾ publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciegas con grupo placebo como control para comparar la eficacia de la talidomida (200 mg 1 vez al día por cuatro semanas) en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en pacientes con VIH. Incluyó 57 pacientes mayores de 13 años (edad promedio cercana a los 35) con úlceras aftosas bucales de no más de 5 mm de diámetro y al menos 2 semanas de duración. De estos 29 en el grupo que recibió talidomida (26 M, 3 F; edad media: 36.2) y 28 en el grupo placebo (24 M, 4 F; edad media: 34.4).

El total de participantes se calculó asumiendo una potencia estadística del 80 % para detectar un cambio clínicamente importante en su variable de respuesta principal, cicatrización completa de úlceras aftosas después de 4 semanas de iniciado el tratamiento.

En este estudio, 16 de los 29 pacientes que recibieron talidomida experimentó una cicatrización completa de sus úlceras aftosas después de 4 semanas de tratamiento, en comparación con solo 2 en el grupo que recibió placebo (OR=15; IC 95 %: 1.8-499, p<0.001). El tiempo medio de cicatrización de las úlceras aftosas de estos 16 pacientes fue de 3.5 semanas (IC 95 %: 2-4).

Si este resultado se combina con el de los pacientes que experimentaron una cicatrización parcial, entonces el porcentaje de pacientes con cicatrización total o parcial pasadas 4 semanas de

tratamiento con talidomida llega al 90 % (26) en comparación con el 25 % (7) observado en el grupo placebo (OR=24; IC 95 %: 5.2-162, $p<0.001$).

De los 29 pacientes tratados con talidomida, 12 presentaron efectos adversos. La somnolencia, la neuropatía sensorial periférica y la erupción cutánea fueron los más frecuentes (7 pacientes, 24 %), en 6 pacientes hubo que interrumpir el tratamiento debido a su toxicidad. Este tratamiento disminuye la intensidad del dolor y favorece la ingestión de alimentos.

En 2001 Jacobson JM, et al. ⁽¹⁶⁾ publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas con grupo placebo como control para evaluar la seguridad y eficacia de las dosis reducidas e intermitentes de talidomida para prevenir la recurrencia de las lesiones aftosas en pacientes con VIH. Este estudio incluyó 49 pacientes (26 recibieron placebo y 23 talidomida) cuyas úlceras habían cicatrizado con un tratamiento previo de talidomida. El régimen de tratamiento consistió en 100 mg tres veces por semana durante 6 meses o hasta que se produzca la recidiva.

En el grupo tratado con talidomida el 61 % de los pacientes (14) experimentó recurrencia de sus úlceras bucales, mientras en el grupo placebo esto ocurrió en el 42 % de los pacientes (11). No hubo diferencias significativas entre los tiempos de recurrencia de las úlceras de ambos grupos ($p=0.22$). Entre los efectos adversos en los pacientes tratados con talidomida se encuentran la neutropenia (5 pacientes), la erupción cutánea (5) y neuropatía sensorial periférica (3).

Mimura MA, et al. ⁽¹⁷⁾ incluyeron 21 pacientes de entre 10 y 78 años [Hombres (10-58); mujeres (13-78)] con estomatitis aftosa recurrente grave en un ensayo clínico abierto cuyo propósito fue evaluar la eficacia de cuatro intervenciones terapéuticas [talidomida (0.5-1.5 mg/d), dapsona (25-100 mg/d), colchicina (0.5-1.5 mg/d), pentoxifilina (400 mg 3 veces al día)]. Seis presentan la forma mayor y 15 la forma menor.

La asignación se realizó sobre la base de que los cuatro grupos (talidomida, dapsona, colchicina, pentoxifilina) fuesen de similar tamaño. El tiempo de tratamiento fue de seis meses. Aquellos pacientes que presentaron efectos adversos o no respondieron al tratamiento asignado fueron reasignados a uno de los tres grupos restantes reiniciándose el umbral de tiempo de 6 meses. Una vez culminado el tratamiento, se siguió a los pacientes entre 6 y 12 meses.

La eficacia del tratamiento se evaluó sobre la base de su potencial para prevenir recidivas y reducir los síntomas, el número de úlceras y el tiempo de cicatrización. En este sentido, se utilizó una escala ordinal de 4 categorías: Excelente (paciente sin recidivas), Moderada (recidivas menos frecuentes, disminuyen las lesiones por ciclos y se alivian los síntomas), Ligera (solo se alivian los síntomas), No respuesta (sin mejoría observada). Los efectos adversos se agruparon en tres categorías: ligero (leve dolor gastrointestinal, náuseas), moderado (fatiga, diarreas, letargo, mareo, dolor de cabeza), severo (hemólisis, ictericia, hemoglobina baja).

De 8 los pacientes tratados con talidomida, 7 tuvieron una respuesta excelente y solo uno presentó efectos adversos ligeros. La colchicina también mostró buenos resultados pues 8 de los 10 pacientes tuvieron una respuesta excelente o moderada (4 excelente, 4 moderada) y solo 3 presentaron efectos adversos ligeros. En el caso de la dapsona, aún cuando la respuesta al tratamiento fue excelente o

moderada en 8 de los 9 pacientes; 6 pacientes debieron abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos (3 severos, 3 moderados). La pentoxifilina solo se administró en 5 pacientes, uno con una respuesta excelente, 2 con respuesta moderada y 2 sin respuesta. Solo un paciente presentó efectos adversos moderados. Durante el periodo de seguimiento todos los pacientes experimentaron recidivas entre las 2 semanas y los 9 meses.

Intervención terapéutica: Irsogladine

En 2003, Nanke Y, et al. ⁽¹⁸⁾ publicaron los resultados de un ensayo clínico abierto y no controlado que incluyó 10 pacientes con la enfermedad de Behçet (7 hombres y 3 mujeres), estomatitis aftosa recurrente y una edad promedio de edad de 48.5 años. El propósito fue evaluar la eficacia de la irsogladine (2-4 mg/día) sobre la base del hallazgo de lesiones macroscópicas de lesiones aftosas (número de úlceras). En todos los pacientes el promedio de úlceras aftosas disminuyó luego de 3 meses de tratamiento ($p < 0.0003$). No se observaron efectos adversos.

Hayashi N, et al. ⁽¹⁹⁾ publicaron un ensayo clínico abierto y no controlado que incluyó 10 pacientes con virus de la hepatitis C que estando tratándose con interferón (durante 48 semanas) desarrollaron estomatitis aftosa, 3 de grado 3 y 7 de grado 2 según la escala de clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Fueron tratados por vía oral con melato de irsogladine (4 mg al día) observándose en 6 pacientes una respuesta eficaz (grado 0) durante la primera semana de tratamiento, en dos después de dos semanas y pasadas tres en los dos restantes. No se observó recurrencias en los 8 pacientes que mantuvieron dicho tratamiento durante todo el tiempo que estuvieron tratándose con interferón.

Intervención terapéutica: Rebamipida

Matsuda T, et al. ⁽²⁰⁾ desarrolló entre agosto de 1994 y diciembre de 1996 un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, con placebo como control, para evaluar la eficacia de un tratamiento con rebamipida (300 mg/día entre 12 y 24 semanas) en términos de intensidad del dolor (ninguno (0), ligero (1), moderado (2), fuerte (3)) y del número de aftas. El estudio incluyó 35 pacientes con la enfermedad de Behçet (16 recibieron placebo y 19 rebamipida) entre 19 y 75 años (placebo: 20-66; rebamipida: 19-75).

Los investigadores tomaron de cada paciente los datos diarios sobre el número de aftas e intensidad del dolor y propusieron una escala de 6 categorías (fuerte, moderada, ligera, sin cambios, empeoramiento, no juzgable) para evaluar la eficacia del tratamiento concluyendo que resultó eficaz en relación al placebo para disminuir el número de aftas pues en el 65 % de los pacientes tratados con rebamipida se observó una disminución moderada o fuerte del número de aftas contra un 36 % en los que recibieron placebo. Respecto a la intensidad del dolor, el 43 % de los pacientes del grupo placebo experimentó una disminución moderada o fuerte, mientras en el grupo tratado con rebamipida fue del 65 %.

Intervención terapéutica: Láser de diodo

Entre enero de 2018 y diciembre de 2019 Huo X, et al. ⁽²¹⁾ ejecutaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con el objetivo de evaluar el efecto clínico del láser de diodo y del tratamiento

convencional (acetato de triamcinolona 0.1 %) en pacientes con estomatitis aftosa recurrente que poseen solo una lesión bucal (afta menor de diámetro < 10 mm) de no más de 3 días de aparición. El número de participantes (56, 28 en cada grupo) se determinó asumiendo un nivel de significación del 5 %, una potencia del 80 % y una diferencia mínima en la intensidad del dolor entre los dos protocolos de tratamiento de 3.53.

El grupo asignado a la terapia láser (25 pacientes, 3 pérdidas) fue tratado con un láser de diodo (810 nm, 1.0 W, tiempo de irradiación 20 segundos para 3 aplicaciones) durante 3 días consecutivos; mientras el otro (26 pacientes, 2 pérdidas) con acetato de triamcinolona 0.1 % tres veces al día. Ambos grupos fueron similares en edad, sexo.

Al tercer día de tratamiento el dolor espontáneo (percepción de dolor sin realizar actividad alguna) y el dolor funcional (dolor al masticar, beber o hablar) fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con láser de diodo (dolor espontáneo: 0.60 ± 0.25 ; dolor funcional: 1.36 ± 0.33) en relación con las cifras obtenidas en el grupo que recibió tratamiento con triamcinolona 0.1 % (dolor espontáneo: 3.00 ± 0.44 ; dolor funcional: 4.00 ± 0.46). En ambos casos la diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.00$). Respecto al tiempo de cicatrización (días), se observó una diferencia estadísticamente significativa (Láser: 6.60 ± 0.29 ; A triamcinolona 0.01 %: 7.77 ± 0.52 ; $p=0.03$) aunque no relevante desde el punto de vista clínico.

Intervención terapéutica: Omega 3

En febrero de 2021 Hadian Z, et al. ⁽²²⁾ publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciegas controlado (placebo) cuyo propósito fue evaluar el efecto del suplemento Omega-3 en pacientes con estomatitis aftosa recurrente. Incluyó 40 sujetos mayores de 18 años con recurrencia de al menos una úlcera aftosa mensual y que presentan al momento de su reclutamiento entre 1 y 3 úlceras aftosas menores cuyo momento de aparición es de al menos 48 h. El grupo de estudio (20 sujetos; 11 hombres) recibió cápsulas de Omega-3 de 1000 mg tres veces al día durante un periodo de tiempo de 6 meses, el grupo placebo (20 sujetos; 10 hombres) recibió cápsulas de similar formato que contenían harina. Ambos grupos fueron similares en la edad promedio (Placebo: 37 años, 75 años y Omega-3: 37 años, 75 años) y el sexo (Placebo: 10 hombres y 10 mujeres, Omega-3: 11 hombres y 9 mujeres).

Antes de iniciar el tratamiento, a los 3 meses de iniciado y al culminar (6 meses) se aplicaron dos cuestionarios. El primero orientado a obtener evidencias sobre el grado de severidad de las úlceras (tamaño, cantidad, duración (semanas), intensidad del dolor, tiempo de recurrencia, sitio). El segundo, diseñado para valorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas de la mucosa que incluye 26 ítems evaluados en una escala Likert de 5 categorías que van desde Nunca (0) hasta muy frecuente (4).

A los 3 meses de iniciado el tratamiento se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de úlceras (Placebo: 2.45 y Omega-3: 1.9; $p=0.018$) y su duración (Placebo: 8.83 y Omega-3: 4.94; $p<0.0001$), así como en el puntaje total del grado de severidad de las úlceras (Placebo: 30.35 y Omega-3: 25.75; $p<0.0001$). No hubo diferencias significativas en el tamaño

(Placebo: 4.65 y Omega-3: 4.37; $p=0.08$), intensidad del dolor (Placebo: 7.2 y Omega-3: 4.9; $p=0.07$) y en el tiempo libre de úlceras (Placebo: 3.1 y Omega-3: 3.2; $p=0.65$).

Sin embargo, a los 6 meses hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0.0001$) en todas las características de las úlceras aftosas. Asimismo, el puntaje medio del cuestionario sobre calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas mejoró a los 3 y 6 meses en el grupo que recibió tratamiento con Omega-3.

Intervención terapéutica: Vitamina B 12

Golestannejad Z, et al. ⁽²³⁾ incluyó en un ensayo clínico a simple ciega a 40 pacientes con lesiones aftosas (forma menor) de no más de 48 h de aparición, los cuales fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos (20 sujetos) con el objetivo de evaluar el efecto de la metilcobalamina sobre la intensidad del dolor y el periodo de recuperación. Durante 9 días los pacientes del grupo de estudio recibieron una inyección de B12 (metilcobalamina 0.1 cc/cm²) en la submucosa; mientras los del control una de triamcinolona (0.1 cc/cm²).

La intensidad del dolor se midió a través de una escala ordinal (numérica) basada en la percepción del paciente y donde el valor cero (0) representa la ausencia de dolor. El periodo de recuperación se refiere al número de días requeridos para que el paciente refiera ausencia de dolor (valor cero).

Los resultados muestran que la inyección de metilcobalamina reduce significativamente el dolor en comparación con la inyección de triamcinolona ($p<0.05$) y disminuye el tiempo de recuperación (Metilcobalamina: 4.85 ± 1.4 y triamcinolona: 6.3 ± 1.2 ; $p<0.001$).

Entre los años 2015 y 2017 Rasi A, et al. ⁽²⁴⁾ desarrolló un ensayo clínico que incluyó 60 pacientes mayores de 18 años con estomatitis aftosa recurrente, sin enfermedades sistémicas asociadas, que en el último año habían presentado lesiones aftosas (forma menor) con intervalos de recurrencia no mayor de 2 meses y que al momento de su inclusión en el estudio exhibían lesiones con no más de 72 h de aparición.

Estos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de 30 pacientes. Uno de los grupos fue tratado con una forma inyectable de vitamina B (B1: 100 mg, B6: 100 mg, B12: 1000 µg) y el otro recibió un tratamiento oral que incluyó complejo B (B1 + B2 + B6 + nicotinamida), una tableta de hierro, ácido fólico y vitamina C (250 mg). El tiempo de seguimiento fue de 10 meses.

La eficacia de estas intervenciones se midió en una escala ordinal [Alta (sin recidivas), Moderada (algunas recidivas, alivio de síntomas y se reduce el tiempo de recuperación), Baja (solo alivio de síntomas), Sin respuesta] que refleja su potencial para prevenir las recurrencias, disminuir los síntomas, el número de lesiones y el tiempo de recuperación del paciente.

La forma inyectable mostró mejor eficacia que la forma oral ($p<0.001$) pues en el grupo inyectable fue alta en 14 pacientes, moderada en 12 y baja en 4; mientras en el grupo oral, fue moderada en 9 pacientes y baja en 12. En los restantes 9 no se observó respuesta.

VARIABLES DE RESULTADO

Los cuatro estudios que emplean la talidomida ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ reportan efectos adversos y difieren en el periodo de seguimiento. Dos de ellos usan la cicatrización de la úlcera aftosa bucal como indicador de la eficacia del tratamiento, ^(14,15) pero con diferentes métodos de valoración (Visual y endoscopia). En tres de estos ^(14,15,17) se concluye que la talidomida es eficaz en el tratamiento de la EAR.

De los 7 estudios restantes, ninguno reporta efectos adversos, ⁽¹⁸⁻²⁴⁾ dos usan la intensidad del dolor y el tiempo de cicatrización ^(21,23) para evaluar la eficacia del tratamiento (métodos de valoración distintos), uno las recurrencias, los síntomas y el tiempo de recuperación ⁽²⁴⁾ y 4 emplean variables de resultado compuestas, ^(17,20,22,24) aunque difieren en los parámetros que incluyen. En todos se concluye que los tratamientos resultan eficaces. (Tabla 2)

Tabla 2. Principales resultados de los estudios incluidos.

Autor/es (año)	Variables medidas	Efectos adversos	Resultados
Paterson DL, et al. ⁽¹⁴⁾ (1995)	Cicatrización de la úlcera aftosa bucal	Erupción cutánea, fatiga, neuropatía periférica	El tratamiento con talidomida es eficaz para lograr una cicatrización completa de las úlceras aftosas bucales.
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁵⁾ (1997)	Cicatrización de la úlcera aftosa bucal, intensidad del dolor	Somnolencia y erupción cutánea	La talidomida es más eficaz que el placebo para lograr una cicatrización de las úlceras aftosas bucales, disminuye la intensidad del dolor.
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁶⁾ (2001)	Tiempo de recurrencia, recurrencia	Neutropenia, erupción cutánea y neuropatía sensorial periférica	La talidomida en dosis reducidas e intermitentes no es eficaz para prevenir la recurrencia de las úlceras bucales.
Mimura MA, et al. ⁽¹⁷⁾ (2009)	Recurrencia, síntomas, número de úlceras, tiempo de cicatrización	Dolor gastrointestinal leve, náuseas	El tratamiento con talidomida es más eficaz en comparación con la dapsona, colchicina y la pentoxifilina.
Nanke Y, et al. ⁽¹⁸⁾ (2008)	Número de aftas bucales	No declara	El tratamiento con irsogladine es eficaz.
Hayashi N, et al. ⁽¹⁹⁾ (2013)	Grado de estomatitis aftosa	No declara	El tratamiento con irsogladine es eficaz.
Matsuda T, et al. ⁽²⁰⁾ (2003)	Número de úlceras aftosas bucales, intensidad del dolor	No declara	El tratamiento con rebamipida es eficaz en relación al placebo.

Huo X, et al. (²¹) (2020)	Intensidad del dolor, tiempo de cicatrización	No declara	El láser de diodo es más eficaz en el alivio de la intensidad del dolor.
Hadian Z, et al. (²²) (2021)	Severidad de la úlcera aftosa bucal	No declara	El suplemento oral Omega-3 disminuye la severidad de la úlcera aftosa bucal.
Golestannejad Z, et al. (²³) (2017)	Intensidad del dolor, tiempo de recuperación	No declara	La metilcobalamina reduce significativamente el dolor y disminuye el tiempo de recuperación en comparación con la triamcinolona.
Rasi A, et al. (²⁴) (2017)	Recurrencia, síntomas, tiempo de recuperación	No declara	La forma inyectable mostró mejor eficacia que la oral.

Calidad de los estudios

De los 8 ensayos controlados (Tabla 3), solo 2 explican el método empleado para generar la secuencia aleatoria (^{21,24}) y ninguno expone el método empleado para ocultar la secuencia aleatoria. Respecto al enmascaramiento de los participantes y del personal implicado, en 5 estudios existe un alto riesgo de sesgo, (^{14,17-19,23}) en 5 un riesgo bajo (^{15,16,20-22}) y en uno no se detalla. (²⁴) Sobre el enmascaramiento de la medida de los resultados, 3 estudios tienen un riesgo alto. (^{14,18,19}) El riesgo de una comunicación selectiva fue bajo en todos los estudios. Dos estudios presentan datos incompletos. (^{17,20})

Tabla 3. Valoración de los autores sobre el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Autor/es (año)	Generación de secuencia (Sesgo de selección)	Ocultación de la secuencia (Sesgo de selección)	Cegado de los participantes y el personal (sesgo de ejecución)	Cegado en la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Datos incompletos (sesgo de atrición)	Comunicación selectiva (sesgo de publicación)	Libre de otros sesgos
Paterson DL, et al. ⁽¹⁴⁾ (1995)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	No claro
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁵⁾ (1997)	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
Jacobson JM, et al. ⁽¹⁶⁾ (2001)	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
Mimura MA, et al. ⁽¹⁷⁾ (2009)	Alto	No claro	Alto	Bajo	Alto	Bajo	No claro
Nanke Y, et al. ⁽¹⁸⁾ (2008)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	No claro
Hayashi N, et al. ⁽¹⁹⁾ (2013)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	No claro
Matsuda T, et al. ⁽²⁰⁾ (2003)	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	No claro
Huo X, et al. ⁽²¹⁾ (2020)	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
Hadian Z, et al. ⁽²²⁾ (2021)	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
Golestannejad Z, et al. ⁽²³⁾ (2017)	No claro	No claro	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No claro
Rasi A, et al. ⁽²⁴⁾ (2018)	Bajo	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	No claro

DISCUSIÓN

Fueron analizados 11 estudios que evalúan la eficacia de 10 intervenciones terapéuticas diferentes para el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente, pero presentan una gran heterogeneidad con respecto a los desenlaces evaluados y a los métodos de valoración utilizados. En los que emplean la intensidad del dolor como variable de respuesta principal, ^(21,23) resulta complejo comparar sus resultados dado que utilizan diferentes métodos de valoración. Algo similar ocurre en los 4 estudios que utilizan variables compuestas ^(17,20,22,24) pues difieren los parámetros que incluyen.

Varios de los estudios no prestaron atención a la declaración de los efectos adversos ⁽¹⁸⁻²⁴⁾ y ello puede limitar la generalización de las intervenciones a casos específicos. Aunque la mayoría de los estudios sobre la terapia de la talidomida para pacientes con VIH declararon la efectividad de la intervención, se identifica cierta inconsistencia entre los resultados de estas investigaciones. Por ejemplo, algunos autores ⁽¹⁴⁾ reconocieron que el mecanismo del efecto de la talidomida era incierto, ya que los síntomas reaparecen después de interrumpir el tratamiento y se registra la presencia de eventos adversos.

La talidomida en dosis intermitentes más bajas es ineficaz para prevenir la recurrencia de úlceras aftosas en personas infectadas por el VIH. ⁽¹⁶⁾ Sin embargo, otros autores ^(15,17) refieren que es eficaz para la curación completa de la úlcera y para el alivio del dolor, aunque el número de participantes en el ensayo es reducido y no hubo asignación aleatoria. La irsogladine ^(18,19) y la rebamipida ⁽²⁰⁾ pueden ser útiles en el tratamiento de la EAR en pacientes con enfermedad de Behcet y EAR; sin embargo, sus resultados deben ser interpretados con cautela dado que incluyeron pocos pacientes. El tratamiento con láser de diodo ⁽²¹⁾ muestra una disminución importante en la intensidad del dolor en comparación con el tratamiento de triamcinolona 0.1 %, aunque no muestra una diferencia importante respecto al tiempo de cicatrización, mientras un tratamiento con vitamina B12 ⁽²³⁾ produce una disminución tanto de la intensidad del dolor como del tiempo de recuperación resultado, similar al aportado por Taleb R, et al. ⁽²⁵⁾ quienes afirman que el 77 % de los sujetos tratados con metilcobalamina (500 µg B12) experimentó una importante mejoría en el disco bucal y una reducción del dolor.

Los estudios revisados pudieran tomarse como fundamento para la elaboración de guías de prácticas clínicas en la atención a la estomatitis aftosa recurrente en pacientes inmunocomprometidos. No obstante, las investigaciones precedentes han destacado que se necesita de un mayor número de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los agentes tópicos para el tratamiento de la EAR. ⁽⁷⁾

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sugiere que, de los tratamientos incluidos en la revisión, la talidomida puede ser eficaz en el alivio de los síntomas, la cicatrización y remisión de las lesiones; mientras el diodo de láser y vitamina B12 en la disminución de la intensidad del dolor. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos y a lo pequeña de sus muestras, se necesitan diseñar ensayos clínicos con tamaños de muestra adecuados para evaluar la eficacia de estas intervenciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Gac Med Mex.* [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];154(2):165-71. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_154_2_165-171.pdf
2. Queiroz SIML, Silva MVA, Medeiros AMC, Oliveira PT, Gurgel BCV, Silveira EJD. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10];93(3):341-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001102/pdf/abd-93-03-0341.pdf>
3. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 10];10(3):26-36. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367879/pdf/jcad_10_3_26.pdf
4. Ruan HH, Li GY, Duan N, Jiang HL, Fu YF, Song YF, et al. Frequencies of abnormal humoral and cellular immune component levels in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Dent Sci.* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10];13(2):124-130. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388805/pdf/main.pdf>
5. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 18];29(6):542-552. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2017.1422079>
6. Grimaux X, Leducq S, Goupille P, Aubourg A, Miquelestorena-Standley E, Samimi M. Aphthous mouth ulcers as an initial manifestation of sécukinumab-induced inflammatory bowel disease. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Jan 15];145(11):676-682. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S015196381830499X?via%3Dihub>
7. Tekcan A, Yigit S, Nursal AF, Tumer MK, Yerliyurt K, Kuruca N. Analysis Of Interleukin-1 Receptor Antagonist Variable Number Tandem Repeat Variant in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];21(1):139-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282310/>
8. Ding X, Xu F, Zhang X. Clinical therapeutic effects of topical agents in adult patients with human immunodeficiency virus-related oral mucosa ulcers. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];100(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886410/pdf/medi-100-e23626.pdf>
9. Samantha H, Shokrollah E. HIV Infection and Compromised Mucosal Immunity: Oral Manifestations and Systemic Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 10];8(241). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339276/pdf/fimmu-08-00241.pdf>
10. Nur'aeny N, Gurnida DA, Suwarsa O, Sufiawati I. The Impact of DNA Methylation on IL6 mRNA Levels in Hematinic Deficiency and Atopy-Associated Recurrent Aphthous Stomatitis Patients. *Int J Dent* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];2021:1-11. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijd/2021/5560695.pdf>

11. Yang Z, Cui Q, An R, Wang J, Song X, Shen Y, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC Oral Health* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10];20(1):128. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-020-01115-5>
12. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, et al. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10];49(8):731-740. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.13020>
13. Kuteyi T, Okwundu CI. Topical treatments for HIV-related oral ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [2021 Jan 10];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007975.pub2/full>
14. Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, Kemp RJ. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Feb [cited 2021 Jan 10];20(2):250-4. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/20/2/250/376713?redirectedFrom=fulltext>
15. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. [Internet]. 1997 [cited 2021 Jan 10];336(21):1487-93. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199705223362103?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
16. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Fox L, Fahey JL, Jackson JB. Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. *J Infect Dis*. [Internet]. 2001 [cited 2021 Jan 10];183(2):343-346. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/183/2/343/850304>
17. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches JA Jr, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo)*. [Internet]. 2009 [cited 2021 Jan 10];64(3):193-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2666466/pdf/clin64_3p0193.pdf
18. Nanke Y, Kamatani N, Okamoto T, Ogiuchi H, Kotake S. Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behçet's disease: an open-label, single-centre study. *Drugs R D*. [Internet]. 2008 [cited 2021 Jan 10];9(6):455-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18989994/>
19. Hayashi N, George J, Shiroeda H, Saito T, Toshikuni N, Tsuchishima M, et al. Irsogladine maleate for the treatment of recurrent aphthous stomatitis in hepatitis C virus patients on pegylated-interferon and ribavirin: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jan 10];28(6):1015-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.12137>
20. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jan 10];4(1):19-28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.12137>

21. Huo X, Han N, Liu L. Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis: laser versus medication. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];36:1095-1100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140267/>
22. Hadian Z, Moghadamnia AA, Kazemi S, Shirzad A. Effect of Omega-3 on Recurrent Aphthous Stomatitis and Improvement Quality of Life. *Int J Dent* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];2021. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijd/2021/6617575.pdf>
23. Golestannejad Z, Ghalayani P, Mojthaedi N, Foroughi A. The effectiveness of submucosal injection bioactive vitamine b12 in comparision to triancinolone in pain and frecuency of aphthous ulcer. *Ann Dent Spec* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 10];5(3):122-125. Available from: <https://annalsofdentalspecialty.net.in/storage/models/article/IEpxGJAby2yL8vE6iP8V13IM8Y2XUZEKpuvp7BT316R8D1rgodDjQGGIdewo/9-the-effectiveness-of-submucosal-injection-bioactive-vitamin-b12-in-comparison-to-triaminolone-in.pdf>
24. Rasi A, Zamanian A, Mehran G, Ezati A, Rastin V, Karimi S. Comparing the Effect of Injectable Vitamin B With Conventional Oral Treatment on Aphthous Stomatitis. *J Skin Stem Cell* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10];5(1-2):e69052. Available from: <https://sites.kowsarpub.com/jssc/articles/69052.html>
25. Taleb R, Hafez B, El Kassir N, El Achkar H, Mourad M. Role of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: A review. *Int J Vitam Nutr Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 18]:1-8. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/0300-9831/a000684>

Conflicto de interés

No existe conflicto de interés en esta investigación

Contribución de los autores

Aislen Yanes Rojas: Conceptualización, curación de datos, administración, investigación, redacción del borrador, redacción, revisión y aprobación final del manuscrito.

Ana Iris Gómez Martínez: Conceptualización, investigación, revisión y aprobación final del manuscrito.

Vicente Eloy Fardales Macías: Curación de datos, investigación, redacción del borrador, redacción, revisión y aprobación final del manuscrito.

Lester Celaya Palleiro: Investigación, revisión y aprobación final del manuscrito.

Recibido: 15/10/2021

Aprobado: 30/11/2021



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)