

Estado:

Los suplementos dietéticos reducen la recurrencia de estomatitis aftosa recurrente: una revisión sistemática

Andrea González, Elizabeth Hormazábal, César Rivera

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3173>

Enviado en: 2021-11-09

Postado en: 2021-11-11 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

**Los suplementos dietéticos reducen la recurrencia de estomatitis aftosa recurrente:
una revisión sistemática**

**Title: Dietary supplements reduce the recurrence of recurrent aphthous stomatitis: A
systematic review**

Andrea González¹, Elizabeth Hormazábal², César Rivera³

¹Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email angonzalez13@alumnos.otalca.cl ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3024-1465>

²Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email ehormazabal14@alumnos.otalca.cl ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7513-5901>

³Departamento de Estomatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email cerivera@otalca.cl. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5491-4233>

Correspondencia: Dr. César Rivera, DDS, MSc, PhD, Departamento de Estomatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca Campus Norte, Edificio de Ciencias Biomédicas, Avenida Lircay S/N, Oficina 8, Talca, Región del Maule 3460000, Chile. Tel +56 71 2418855. Fax +56 71 2418855. Email cerivera@otalca.cl.

RESUMEN: La causa de la estomatitis aftosa recurrente sigue siendo desconocida, sin embargo, se han encontrado diferentes factores causales que podrían gatillar esta enfermedad, entre ellos, las deficiencias nutricionales de vitaminas y minerales. En esta revisión sistemática (registro PROSPERO #CRD42021259412), mostramos que los suplementos dietéticos disminuyen el número de episodios de estomatitis aftosa recurrente. La eficacia de estos suplementos a largo plazo corrobora el papel de estas deficiencias en algunos pacientes, lo que indica que los episodios de úlceras podrían prevenirse.

Palabras clave: Estomatitis aftosa recurrente; suplemento dietético; recurrencia

ABSTRACT: The cause of recurrent aphthous stomatitis remains unknown, however, different causal factors have been found that could trigger this disease, among them, nutritional deficiencies of vitamins and minerals. In this systematic review (PROSPERO registry #CRD42021259412), we show that dietary supplements decrease the number of recurrent aphthous stomatitis episodes. The long-term efficacy of these supplements corroborates the role of these deficiencies in some patients, indicating that ulcer episodes could be prevented.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis; dietary supplementation; recurrence

INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente es la enfermedad más común de la mucosa oral (1). Afecta aproximadamente el 20% de la población general (2). Se caracteriza por ataques recurrentes de úlceras redondas con márgenes eritematosos bien definidos y un centro ulcerado poco profundo, cubierto de una pseudomembrana fibrinosa de color gris-amarillento, las cuales suelen desarrollarse en la mucosa oral no queratinizada, siendo la mucosa bucal y labial los lugares más comunes (2).

La etiología de la estomatitis aftosa recurrente sigue siendo desconocida. A pesar de esto, se han propuesto varios factores locales, sistémicos, inmunológicos, genéticos, alérgicos, nutricionales y microbianos como agentes causales (2). La deficiencia de vitaminas y minerales es una causa potencial de la estomatitis aftosa recurrente (3). Varios estudios han implicado las deficiencias vitamínicas, incluidas las vitaminas A (4), C (5), D (6, 7) y las pertenecientes al complejo B (principalmente B12 (8, 9) y ácido fólico (9)) en la patogénesis de la enfermedad. Además, se ha investigado la deficiencia de algunos minerales como hierro (9), zinc (10), cobre y selenio (11) como posible factor causal.

El tratamiento de la estomatitis aftosa sigue siendo desafiante, ya que no se dispone de una terapia específica. Algunas terapias reportadas consisten en tratamientos físicos locales, antimicrobianos, analgésicos tópicos, agentes antiinflamatorios tópicos e inmunosupresión sistémica, además de corticoides locales (los más utilizados), que disminuyen el dolor y la duración de las úlceras, pero no tienen ningún efecto sobre la futura aparición de nuevas lesiones (12). Debido a esto es que existe una necesidad de encontrar agentes terapéuticos, que no sólo reduzcan la sintomatología, sino que también prevengan o disminuyan la frecuencia de nuevos episodios.

Considerando la posible asociación entre las deficiencias nutricionales y la estomatitis aftosa recurrente, es lógico pensar que el uso de suplementos en base a vitaminas y/o minerales es una opción factible y que podría tener buenos resultados a largo plazo al enfrentar la enfermedad. Por lo tanto, en esta revisión sistemática buscamos identificar la eficacia de diferentes suplementos dietéticos en la reducción de la frecuencia de episodios de estomatitis aftosa recurrente.

MATERIALES Y METODOS

Diseño general

La presente revisión sistemática de la literatura (registro PROSPERO #CRD42021259412) se llevó a cabo siguiendo las pautas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (13). Las variables independientes fueron las intervenciones con suplementos dietéticos y la variable dependiente fue el efecto en la frecuencia de episodios de estomatitis aftosa recurrente. Según la FDA (Food and Drug Administration), los suplementos dietéticos incluyen ingredientes tales como vitaminas, minerales, hierbas, aminoácidos y enzimas, y se comercializan en forma de tabletas, cápsulas, perlas, cápsulas de gel, polvos y líquidos (14).

Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda sistemática de toda la literatura en inglés y español en MEDLINE/Pubmed, Scopus, Web of Science y Cochrane Library hasta el 20 de julio de 2021. Nuestra estrategia de búsqueda fue el resultado de la combinación de las siguientes palabras: 1) Stomatitis aphthous, 2) Minerals, 3) Vitamins, 4) Therapeutic y 5) Dietary supplements; que se observa en la Tabla 1.

Extracción de datos

Importamos los metadatos de las bases de búsqueda a Excel para ser analizados por tres revisores de forma independiente, de acuerdo con los objetivos de la investigación. Resolvimos los desacuerdos por consenso.

Criterios de inclusión y exclusión

Seleccionamos artículos que se encontraban en idioma inglés y español, que realizaron los estudios en pacientes con estomatitis aftosa recurrente expuestos (o no) a una intervención con suplementación, oral o intravenosa, de vitaminas y minerales, o una combinación de estos, destinada a reducir el número de episodios de estomatitis aftosa recurrente. Excluimos aquellos artículos que no informaran claramente los resultados y cuyo resumen y texto completo no se encontrara disponible. Luego de la evaluación de texto

completo excluimos artículos que no entregaran el número de episodios de aftas de los grupos evaluados.

Artículos incluidos en la síntesis cualitativa

De los artículos que seleccionamos obtuvimos la siguiente información: referencia completa, diseño del estudio, nombre del suplemento y componentes, características de los grupos (descripción, intervención, número de sujetos y evaluación sistémica), tiempo de seguimiento, resultados clínicos evaluados, conclusiones principales y la frecuencia de episodios dentro de los grupos estudiados.

Evaluación de calidad

Realizamos la evaluación de calidad utilizando la “Academy of Nutrition and Dietetics Quality Criteria Checklist: Primary Research”. Esta es una herramienta que evalúa el diseño de la investigación, cuyo contenido se basa en los conceptos y dominios de calidad identificados por la AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (15). Esta lista incluye cuatro preguntas de relevancia sobre la aplicabilidad a la práctica y diez preguntas de validez que abordan la solidez científica. Los artículos se designaron con una calificación positiva (+), negativa (-) o neutral (ϕ).

RESULTADOS

Artículos filtrados

La búsqueda produjo un total de 276 artículos. De ellos eliminamos 101 duplicados. De los 175 artículos restantes, excluimos 117 después de la revisión del título/resumen. Obtuvimos 58 artículos para revisión de texto completo para su posible inclusión, de los cuales excluimos 53 por diferentes razones en base a los criterios de elegibilidad, siendo la principal razón la falta de asociación entre las lesiones y el uso de suplementos. Incluimos 5 artículos para la síntesis cualitativa (Figura 1, Flujograma PRISMA).

Los suplementos dietéticos están principalmente compuestos por vitaminas

Examinamos los artículos seleccionados, extrayendo las características y conclusiones principales. Los estudios son ensayos clínicos que informaron en su mayoría que los pacientes respondieron favorablemente al uso de los suplementos dietéticos. Estos corresponden a formulaciones con un componente activo o con la combinación de múltiples principios. Estos datos son resumidos en la Tabla 2.

Los artículos incluidos utilizaron diferentes tamaños de muestra que varió entre 10 a 83 participantes. Obtuvimos el número de sujetos por grupo estudiado y el tiempo de seguimiento del estudio. En 3 artículos se informó una evaluación sistémica previa y posterior al tratamiento (16-18), en un artículo sólo se informó de forma previa (19) y en el artículo restante esta acción no fue realizada (5) . Estos datos extraídos de los estudios son presentados en la Tabla 3.

La mayoría de los suplementos dietéticos disminuyen la recurrencia de episodios de estomatitis aftosa recurrente

La mayoría de los estudios incluidos informaron una disminución en la frecuencia de episodios al término de la intervención con los diferentes suplementos dietéticos (vitaminas, minerales o multivitamínicos) (5, 16-18). No obstante, un estudio no pudo demostrar efectos positivos dentro de los grupos estudiados (19).

Tres artículos evaluaron la recurrencia por mes (5, 16, 17) y los otros dos la recurrencia anual (18, 19), para evidenciar el efecto en la frecuencia de los episodios de estomatitis aftosa de los diferentes suplementos dietéticos administrados. Los principales resultados de estos estudios son resumidos en la Tabla 4.

Los artículos elegidos son de calidad media

De los cinco artículos evaluados, tres obtuvieron una calificación de calidad positivo (+) y los dos restantes una calificación de neutral (ϕ). El resumen de la evaluación global de los artículos se presenta en la Figura 2.

DISCUSIÓN

En esta investigación determinamos que el consumo de suplementos dietéticos puede disminuir la frecuencia de episodios de la estomatitis aftosa recurrente. En general, las personas tratadas con suplementos disminuyen aproximadamente a la mitad el número de recurrencias de la enfermedad. Los resultados provienen de estudios que en su mayoría no poseen evidencias excepcionalmente sólidas, por lo que las conclusiones de estas investigaciones deben tomarse con cautela.

Los resultados de esta revisión sistemática provienen de ensayos clínicos. Los ensayos clínicos permiten tener una buena referencia de datos en base al efecto que se obtiene con la intervención en los distintos grupos estudiados, ya sea comparándolos con un placebo (17, 19) o, como aquellos donde cada sujeto funciona como su propio control (16, 18). La evidencia sugiere que ciertas deficiencias nutricionales se asocian al desarrollo de la estomatitis aftosa recurrente. En la mayoría de los estudios seleccionados se realizó un análisis de sangre a los sujetos en estudio para evaluar la posibilidad de que se presenten estas deficiencias (16-19) porque el resultado de las distintas intervenciones puede deberse a la normalización del estado alterado que eventualmente promueve las lesiones.

Entre los suplementos más utilizados para tratar la estomatitis aftosa recurrente se encontraron la cobalamina y el zinc. Se sabe que la deficiencia de nutrientes genera una compleja interacción entre al menos tres mecanismos efectores principales: la inmunidad mediada por anticuerpos, la inmunidad mediada por células y la fagocitosis. La inmunidad de las mucosas y la piel no se considera un componente de la respuesta inmunitaria, pero puede verse afectada por el estado nutricional de un individuo (20). Con respecto a la cobalamina, su deficiencia puede provocar una mayor permeabilidad a nivel de las células del epitelio oral facilitando cualquier patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) (receptor tipo Toll/ligando TLR) de microbios orales u otros antígenos para iniciar una respuesta mediada por TLR (21, 22). Esto está respaldado por estudios que mostraron polimorfismos de TLR4 (23) y actividad anormal de TLR2 en estomatitis aftosa recurrente (24). Se sugiere que la cobalamina afecta la supresión de la inmunidad mediada por células en el epitelio oral (25) y puede alterar el equilibrio de la respuesta inmune Th1 / Th2 y las barreras epiteliales, causando un deterioro funcional por un aumento de factor de necrosis

tumoral (TNF) α , una citocina proinflamatoria Th1 (26). El factor de necrosis tumoral (TNF) α producido por las células Th1, con predominio en la estomatitis aftosa recurrente, genera un efecto tóxico directo en el daño de la mucosa oral (27). El uso del zinc para tratar la estomatitis aftosa recurrente puede justificarse porque sus niveles circulantes afectan la respuesta inmune. Por ejemplo, en la deficiencia de zinc la secreción de interleucina 2 (IL-2) es limitada y el número de linfocitos helper T1 (Th1) se reduce (10). El potencial papel de la deficiencia de zinc como modificador del curso de la estomatitis aftosa recurrente puede resultar de la capacidad del zinc para estimular la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α en células mononucleares de sangre periférica y monocitos separados. Se ha observado que la producción de citocinas se altera en sujetos con deficiencia de zinc; los niveles séricos bajos de zinc se correlacionan con una producción reducida de citocinas de tipo Th1 (28).

Los artículos seleccionados son de calidad media. Las principales limitaciones de estos artículos se encuentran en los patrocinios de los estudios, los retiros y las intervenciones aplicadas. Considerando que los suplementos estudiados corresponden a productos comerciales, en la mayoría de los artículos no se informa sobre la financiación y/o patrocinio del estudio, información importante a la hora de evaluar un ensayo, tomando en cuenta que estudios han demostrado que las investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica tienen más probabilidades de producir resultados favorables al producto fabricado por la empresa que patrocina la investigación que los estudios financiados por otras fuentes (29-32). Además, es importante que los autores describan en detalle el papel de los financiadores en el diseño, la realización, el análisis y el informe de un ensayo (33); y también, deben informar cualquier otra fuente de apoyo como el suministro y preparación de medicamentos o equipos, o en el análisis de datos y redacción del manuscrito (34). También encontramos falta de información sobre el manejo de retiros dentro de algunos estudios, siendo que la razón exacta para la exclusión o retiro de sujetos después de la aleatorización deben informarse siempre; cuando esto sucede, el estudio puede sufrir pérdida de poder estadístico y aumentar la posibilidad de introducir un sesgo (33). Además, existió falta de información con respecto a la intervención aplicada a un grupo en uno de los estudios, algo que los autores deben describir minuciosamente para permitir que un clínico que quiera utilizar la intervención sepa exactamente cómo realizarlo (35). Los métodos utilizados deben ser

completos y transparentes para poder diferenciar fácilmente los ensayos con resultados confiables, libres de sesgo, de aquellos con resultados cuestionables (33).

CONCLUSION

En conclusión, el uso de suplementos dietéticos parece ser eficaz en la disminución de la recurrencia de la estomatitis aftosa recurrente, funcionando como una alternativa más de tratamiento para esta condición. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de deficiencias nutricionales en pacientes con estomatitis aftosa recurrente, sobre todo, aquellos con mayor recurrencia y/o sin respuesta a los tratamientos utilizados.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización, A.G., E.H. y C.R.; metodología, A.G., E.H. y C.R.; validación, A.G., E.H. y C.R.; investigación, A.G., E.H. y C.R.; recuperación de datos, A.G., E.H. y C.R.; redacción-preparación del borrador original, A.G., E.H. y C.R.; redacción, revisión y edición, A.G., E.H. y C.R.; supervisión, C.R.; administración de proyectos, C.R. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Disponibilidad de datos y materiales

Todos los conjuntos de datos generados o analizados durante el estudio se incluyen en el *preprint* publicado.

REFERENCIAS

1. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(3):26-36.
2. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):281-97. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002.
3. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(6):542-52. doi: 10.1080/09546634.2017.1422079.
4. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med*. 2005;206(4):305-12. doi: 10.1620/tjem.206.305.
5. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):442-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01628.x.
6. Khabbazi A, Ghorbanihaghjo A, Fanood F, Kolahi S, Hajjaliloo M, Rashtchizadeh N. A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2015;37(3):133-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.07.005>.
7. Bahramian A, Falsafi P, Abbasi T, Ghanizadeh M, Abedini M, Kavooosi F, et al. Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. *J Dent (Shiraz)*. 2018;19(4):295-300.
8. Saravanan T, Manoharan S, Bharathi C, Shakila K. Correlation of Serum Vitamin B12 and Iron as etiologic factors in recurrent aphthous stomatitis: A case-control study. 2021;33(1):66-70. doi: 10.4103/jiaomr.jiaomr_120_20.
9. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1988;66(1):41-4. doi: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(88\)90064-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90064-3).
10. Slebioda Z, Krawiecka E, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *BMC Oral Health*. 2017;17(1):158. doi: 10.1186/s12903-017-0450-x.
11. Ozturk P, Belge Kurutas E, Ataseven A. Copper/zinc and copper/selenium ratios, and oxidative stress as biochemical markers in recurrent aphthous stomatitis. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(4):312-6. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.04.002.
12. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12(1):1-21. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01143.x.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
14. Administration USFaD. Dietary-Supplements. 2017:1.
15. Lagarrigue J, Reynes P, Guiraud P, Guichard M, Duran D, Cenac JP. Clinical study of an orodental immunotherapy in the treatment of oral aphthae. *Le Chirurgien-dentiste de France*. 1976;46(310):61-3.

16. Gulcan E, Toker S, Hatipoğlu H, Gulcan A, Toker A. Cyanocobalamin may be beneficial in the treatment of recurrent aphthous ulcers even when vitamin B12 levels are normal. *Am J Med Sci*. 2008;336(5):379-82. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816a05f2.
17. Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. LongoVital in the prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(8):371-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00862.x.
18. Yıldırım N, Özalp Ö, Şatır S, Altay MA, Sindel A. Recurrent Aphthous Stomatitis as a Result of Zinc Deficiency. *Oral Health Prev Dent*. 2019;17(5):465-8. doi: 10.3290/j.ohpd.a42736.
19. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(4):370-6. doi: 10.14219/jada.archive.2012.0179.
20. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr*. 1990;10:415-31. doi: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002215.
21. Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Kontinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med*. 2012;41(2):158-64. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01064.x.
22. Gallo C, Barros F, Sugaya N, Nunes F, Borra R. Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(1):80-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01047.x.
23. Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, Hassan A, Alzoubi F, Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(10):857-63. doi: 10.1111/jop.12298.
24. Borra RC, de Mesquita Barros F, de Andrade Lotufo M, Villanova FE, Andrade PM. Toll-like receptor activity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(3):289-98. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00743.x.
25. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, Masalha T, Masalha R. Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B-12 treatment. *CANADIAN FAMILY PHYSICIAN*. 2005;51:844-5.
26. Barros F, Lotufo M, Andrade P, França C, Borra R. Possible Association between Th1 Immune Polarization and Epithelial Permeability with Toll-Like Receptors 2 Dysfunction in the Pathogenesis of the Recurrent Aphthous Ulceration. *Ulcers*. 2010;2010. doi: 10.1155/2010/163804.
27. Challacombe SJ, Alshahaf S, Tappuni A. Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence-Based Treatment? *Current Oral Health Reports*. 2015;2(3):158-67. doi: 10.1007/s40496-015-0054-y.
28. Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M. [Biological function of some elements and their compounds. III. Zinc--component and activator of enzymes]. *Pol Merkur Lekarski*. 2009;27(161):419-22.
29. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):109-13. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.001.
30. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLoS medicine*. 2007;4:e184. doi: 10.1371/journal.pmed.0040184.

31. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *Bmj*. 2002;325(7358):249. doi: 10.1136/bmj.325.7358.249.
32. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Bmj*. 2003;326(7400):1167-70. doi: 10.1136/bmj.326.7400.1167.
33. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*. 2010;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
34. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *Jama*. 2008;299(15):1800-12. doi: 10.1001/jama.299.15.1800.
35. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *Bmj*. 2008;336(7659):1472-4. doi: 10.1136/bmj.39590.732037.47.

TABLAS**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
MEDLINE/Pubmed	(("Vitamins"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Stomatitis, Aphthous"[Mesh]	11
	("Micronutrients"[Mesh])) AND ("Therapeutics"[Mesh])) AND ("Stomatitis, Aphthous"[Mesh])	11
	((Stomatitis, Aphthous[MeSH Terms]) OR (Canker Sore[MeSH Terms])) AND (Vitamins[MeSH Terms])	33
	(stomatitis, aphthous[MeSH Terms]) AND (dietary supplement[MeSH Terms])	11
Scopus	(vitamins AND treatment AND aphthous AND stomatitis)	122
	(minerals AND treatment AND aphthous AND stomatitis)	12
	(multivitamins AND treatment AND aphthous AND stomatitis)	7
Web of Science	ALL=(stomatitis AND aphthous AND vitamins AND treatment)	41
	ALL=(stomatitis AND aphthous AND minerals AND treatment)	4
	ALL=(stomatitis AND aphthous AND dietary supplement)	2
	ALL=(stomatitis AND aphthous AND multivitamin)	3
Cochrane Library	(stomatitis, aphthous):ti,ab,kw AND (vitamins):ti,ab,kw AND (therapeutics):ti,ab,kw	15
	(stomatitis, aphthous):ti,ab,kw AND (minerals):ti,ab,kw AND (therapeutics):ti,ab,kw	0
	(stomatitis, aphthous):ti,ab,kw AND (dietary supplement):ti,ab,kw	4

Tabla 2. Características generales de los artículos incluidos.

Referencia	Diseño	Suplementos	Componentes	Conclusión principal
Gulcan E, et al. Turquía, 2008 (16).	Cruzamiento clínico	Vitamina B12	Cianocobalamina	El tratamiento con cianocobalamina puede ser beneficioso para los pacientes con estomatitis aftosa recurrente incluso cuando los niveles séricos de cobalamina son normales.
Pedersen A., et al. Dinamarca, 1990 (17).	Estudio clínico, doble ciego, cruzado, aleatorizado	LongoVital danés	Componentes herbales, vitaminas (A, D, E, C, B6, B1, B2, niacina, ácido pantoténico) en cantidad recomendada a nivel nacional y aditivos.	LongoVital ha demostrado ser mejor que el placebo en la prevención de la estomatitis aftosa recurrente.
Lalla RV, et al. Estados Unidos, 2012 (19).	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Multivitamínico genérico	Vitaminas A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D y E en cantidad correspondiente a IDR de EE.UU.	La suplementación diaria con multivitaminas, con la IDR de vitaminas esenciales, no resultó en una reducción en el número o duración de los episodios de estomatitis aftosa recurrente.
Yildirimyan N, et al. Turquía, 2019 (18)	Ensayo clínico, no aleatorizado	Zinc o hierro	Zinc o fumarato ferroso	Siguiendo las instrucciones de la terapia de reemplazo, todos los pacientes alcanzaron niveles normales de minerales en suero y no informaron recurrencias.
Yasui K, et al. Japón, 2010 (5)	Ensayo clínico, no aleatorizado	Vitamina C	Ascorbato	El ascorbato parece ser efectivo, pero los hallazgos fueron preliminares y deben reevaluarse con ensayos clínicos controlados aleatorios más grandes.

Descripción de estudios seleccionados por autor, país, año, diseño del estudio, nombre del suplemento y composición y conclusiones principales. IDR, ingesta diaria de referencia.

Tabla 3. Datos extraídos de los artículos seleccionados.

Referencia	Suplemento y tiempo seguimiento	Evaluación sistémica	Grupos (casos v/s control) (número de sujetos)
Gulcan E, et al. Turquía, 2008 (16)	Vitamina B12 6 meses	Niveles de cobalamina sérica, hemoglobina, glóbulos blancos, volumen corpuscular medio, hierro, capacidad de unión a hierro total, ferritina, ácido fólico Se midió el nivel de cobalamina sérica al 1m y 6m	Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de cobalamina antes del tratamiento (37) v/s Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de cobalamina al término del tratamiento (37) Pacientes con estomatitis aftosa recurrente sin deficiencia de cobalamina antes del tratamiento (35) v/s Pacientes con estomatitis aftosa recurrente sin deficiencia de cobalamina al término del tratamiento (35)
Pedersen A., et al. Dinamarca, 1990 (17)	LongoVital danés 12 meses	Niveles de hierro (hemoglobina, hierro plasmático, ferritina sérica), vitamina B (vitamina B12, ácido fólico eritrocitario y plasmático), enzimas hepáticas (alanina transaminasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina) y del inhibidor de la C1-esterasa. Se midieron 0m, 2m, 6m, 8m y 12m.	Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron tratamiento (13) v/s Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron placebo (16)
Lalla RV, et al. Estados Unidos, 2012 (19)	Multivitamínico genérico 12 meses	Niveles de vitamina B12 y niveles de folato. Se midió 0 m	Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron tratamiento (83) v/s Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron placebo (77)
Yildirimyan N, et al. Turquía, 2019 (18)	Zinc o hierro 8 a 28 meses	Niveles de transferrina sérica, ferritina, zinc, ácido fólico y vitamina B12. Se midió 0m y al término de la terapia de reemplazo.	Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de zinc (34) v/s Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de zinc y hierro

			(14)
Yasui K, et al. Japón, 2010 (5)	Vitamina C 12 meses	No se realizó.	Pacientes con estomatitis aftosa recurrente menor que recibieron tratamiento (16) v/s Pacientes sanos (10)

Tabla 4. Episodios por grupo

Referencia	Suplemento e intervención	Medida de frecuencia	Episodios por grupo	Valor -p
Gulcan E, et al. Turquía, 2008 (16)	Vitamina B12 Tratamiento: Cianocobalamina vía intramuscular (1000 ug/d)	Episodios por mes	Paciente con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de cobalamina antes y posterior al término del tratamiento: 2.4 ± 0.9 (0 m), 0.54 ± 0.64 (1 m), 0.18 ± 0.46 (6 m) Paciente con estomatitis aftosa recurrente sin deficiencia de cobalamina antes y posterior al término del tratamiento: 1.8 ± 0.7 (0 m), 0.34 ± 0.53 (1 m), 0.20 ± 0.47 (6 m)	< 0,001
Pedersen A., et al. Dinamarca, 1990 (17).	LongoVital danés Tratamiento: Tabletas de LongoVital danés Placebo: Tabletas de lactosa inerte	Episodios por mes	Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron tratamiento Grupo A: 0.9 (0-2 m), 0.38 (2-6 m) y Grupo B: 0.65 (6-8 m), 0.45 (8-9 m) v/s Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron placebo Grupo B: 0.65 (0-2m), 0.75 (2-6 m) y Grupo A: 0.65 (6-8 m), 0.45 (8-9 m)	< 0,01
Lalla RV, et al. Estados Unidos, 2012 (19).	Multivitamínico Genérico Tratamiento: Cápsula de Multivitamínico Placebo: Cápsula de lactosa en polvo	Episodios por año	Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron tratamiento: 4.19 ± 4.74 v/s Pacientes con estomatitis aftosa menor que recibieron placebo: 4.60 ± 4.58	0,05

Yildirimyan N, et al. Turquía, 2019 (18)	Zinc o hierro Tratamiento para deficiencia zinc: 50 mg de zinc Tratamiento para deficiencia de zinc y hierro: 100 mg de fumarato ferroso	Episodios por año	Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de zinc que recibieron tratamiento: 4.35 ± 3.05 v/s Pacientes con estomatitis aftosa recurrente con deficiencia de zinc y hierro que recibieron tratamiento: 7.93 ± 3.29	< 0,05
Yasui K, et al. Japón, 2010 (5)	Vitamina C Tratamiento para pacientes con estomatitis aftosa recurrente menor: 2000 mg/m ² vitamina C Pacientes sanos: no especificado	Episodios por mes	Pacientes con estomatitis aftosa recurrente menor que recibieron tratamiento: 4.25 ± 1.20 (0-3 m, observación), 0.63 ± 0.78 (3-6 m, período de tratamiento), 1.94 ± 1.16 (posterior al tratamiento) v/s Sanos: No aplica	< 0,05

Descripción de los artículos en base a dosis administrada y diferencias en los episodios de los grupos estudiados. En el tercer artículo no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Grupo A: Tratamiento con Longo Vital durante los primeros 6 meses y placebo en los últimos 6 meses; Grupo B: Tratamiento con placebo en los primeros 6 meses y tratamiento con Longo Vital durante los últimos 6 meses; m: meses;

FIGURAS

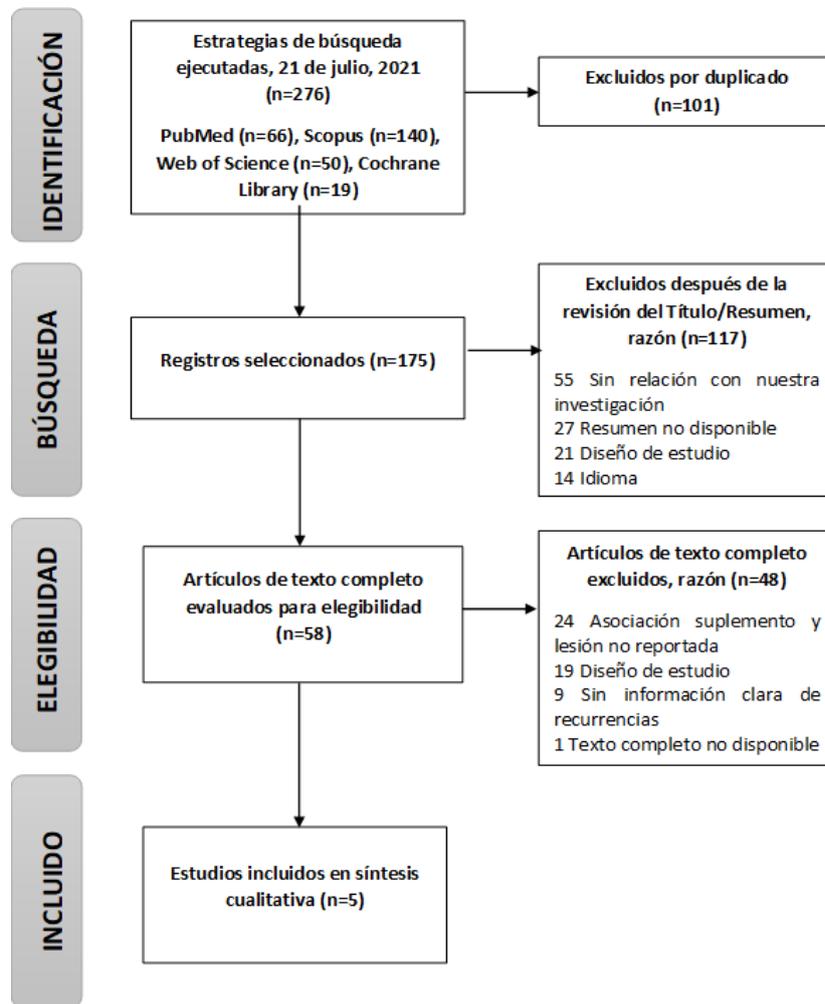


Figura 1. Flujograma PRISMA. Flujo que representa la búsqueda sistemática de la bibliografía sobre el uso de suplementos dietéticos en la recurrencia de la estomatitis aftosa recurrente.

Referencia	Academy of Nutrition and Dietetics Quality Criteria Checklist: Primary Research														Resultados
	Preguntas de relevancia				Preguntas de validez										
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Gulcan E, et al. Turquía, 2008 (16).	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Blue	Green	Green	Green	Green	Yellow	
Pedersen A., et al. Dinamarca, 1990 (17)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	
Lalla RV, et al. Estados Unidos, 2012 (19)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	
Yildirimyan N, et al. Turquía, 2019 (18)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	
Yasui K, et al. Japón, 2010 (5)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Blue	Green	Green	Green	Green	Yellow	

Simbología:

Sí
 No
 Poco Claro
 No aplica
  Positivo
  Neutral

Figura 2. Calidad de los artículos seleccionados.

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores aceptan que si el manuscrito es aceptado y publicado en el servidor SciELO Preprints, será retirado tras su retractación.