

Efectividad de Dentoxol® en el tratamiento de úlceras recurrentes orales menores.

Ensayo clínico controlado.

Carrasco N.¹, Galván T.², Martínez B.¹

¹ Facultad de Odontología, Universidad Mayor, Chile. ² Ingalfarma SpA, Chile.

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la patología ulcerativa más frecuente de la mucosa oral. Su prevalencia en la población general varía entre 5% y 60% y durante el período agudo, provocan dolor, interfieren con actividades fundamentales, como alimentarse, deglutir y hablar. Dentoxol® es un enjuague bucal, dispositivo médico que limpia, humecta, lubrica la boca, estimulando mecánicamente la regeneración epitelial local. En el presente ensayo clínico de dos ramas paralelas, que comparó dos esquemas posológicos, 5 ml de Dentoxol® dos veces al día versus 5 ml de Dentoxol® tres veces al día, se observa una tendencia clara para el uso del producto 3 veces al día, con un 100% de los pacientes percibiendo que se sienten “mejor” o “mucho mejor” en la medida que usan el producto. En el caso del dolor, éste desaparece en un 90% de los casos, a las 96 horas de uso. Es por ello que Dentoxol® presenta resultados promisorios en el tratamiento de las EAR menores, mejorando los síntomas generales y acortando la resolución de las úlceras.

INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la patología ulcerativa más frecuente de la mucosa oral. Su prevalencia en la población general varía entre 5% y 60% (1) (Jurge 2006). El inicio del cuadro se observa comúnmente en personas entre los 10 y 19 años, sin preferencia entre los sexos. Se caracteriza por la recurrencia, en individuos sin patología de base, de úlceras ubicadas en la mucosa oral no queratinizada (mucosa labial, bucal y piso de la boca). Tradicionalmente, se describen tres tipos de EAR: afta menor, afta mayor y úlceras herpetiformes (2) (Bagan 1991). El afta menor representa el 80% de los pacientes con EAR, su evolución es auto limitada y la remisión se alcanza en 7 a 10 días (3) (Thornhill 2007).

A pesar de que las lesiones regresan espontáneamente, durante el período agudo ellas provocan dolor, interfieren con actividades fundamentales, como son alimentarse, deglutir y hablar. Su etiología permanece aún indeterminada, por lo que su tratamiento es solo paliativo limitándose a reducir la intensidad y la duración del dolor y de los otros síntomas asociados durante el brote. Al momento de hacer el diagnóstico es esencial descartar la asociación con enfermedades sistémicas (síndrome de Behçet, neutropenia cíclica, enfermedad celiaca, inmunodeficiencia de IgA, enfermedad de Reiter, etc.) y asegurarse de que no existe un déficit hemático (de hierro, ácido fólico, zinc, vitaminas del grupo B), en cuyo caso debe establecerse la terapia sustitutiva correspondiente.

Las alternativas terapéuticas disponibles apuntan a combatir los síntomas y, por ello, son muy diversas. Una revisión sistemática reciente (4) (Brocklehurst 2012) identificó 25 ensayos clínicos aleatorizados que tenían por objetivo evaluar la eficacia preventiva, paliativa o curativa de potenciales intervenciones sistémicas para tratar la EAR.

Veintidós de los ensayos clínicos usaban placebo como control, ocho de los ensayos clínicos comparaban productos activos entre sí (cinco ensayos comparaban más de 2 grupos). En total, 21 intervenciones diferentes fueron evaluadas. La principal conclusión de esta revisión sistemática, es que no existe en la literatura biomédica publicada, evidencia de calidad metodológica suficiente que permita concluir respecto a la efectividad (o ineffectividad) de cualquiera de las intervenciones estudiadas. Solamente un ensayo clínico tenía bajo riesgo de sesgo (5) (Lalla 2012).

Una revisión sistemática, más antigua, que abarcó tratamientos tópicos (6) (Porter 2007), llegó a conclusiones similares. Los autores revisaron 17 ensayos clínicos los que fueron evaluados mediante la escala GRADE, resultando todos catalogados como “evidencia de muy baja calidad”. Teniendo esto en mente, los autores de la revisión sistemática consideran que el enjuague de clorhexidina y los corticoides tópicos podrían reducir la severidad y el dolor provocado por las úlceras. No es posible hacer ninguna recomendación de las otras intervenciones examinadas (enjuague de tetraciclina, analgésicos locales y gel o enjuague de carbenoxolona).

Dentoxol® es un dispositivo médico, enjuague bucal, comercializado para uso humano con fines de confort e higiene oral. Su modo de acción primario es a través de la limpieza, humectación, lubricación y estimulación mecánica sobre el epitelio, generando las condiciones óptimas para producir recambio celular natural. Algunos de los componentes podrían tener actividad calmante y antimicrobiana. Recientemente, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con el objetivo de evaluar la eficacia de Dentoxol® en la mucositis oral inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

El presente estudio es un ensayo clínico exploratorio que tiene como objetivo obtener información preliminar sobre el efecto de Dentoxol® en el tratamiento agudo de la estomatitis aftosa recurrente (EAR).

MÉTODOS

El diseño fue un ensayo clínico controlado abierto, de dos ramas paralelas, que comparó dos esquemas posológicos: 5 ml de Dentoxol® 2 veces al día versus 5 ml de Dentoxol® 3 veces al día.

Los voluntarios fueron reclutados entre el 14 de junio de 2016 y el 28 de diciembre de 2016, haciendo llamados mediante afiches y correo electrónico, a los alumnos que presentaban historia de aftas recurrentes, de la Facultad de Odontología de la Universidad Mayor.

Para ser elegible el(la) voluntario(a) debía cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- episodio agudo de afta menor recurrente
- inicio inferior a 48 horas
- historia pasada de aftas menores orales
- edad entre 18 y 26 años
- firma del consentimiento informado

Los criterios de exclusión eran:

- enfermedad sistémica
- afta mayor o herpetiforme
- embarazada
- mujer en periodo de lactancia
- tratamiento con otro colutorio el día anterior o el día de inicio

El protocolo establecía que:

1. Cada voluntario que se presentaba a la Unidad Clínica de Diagnóstico era examinado por el clínico para confirmar el diagnóstico de afta menor recurrente.
2. Luego de verificar los criterios de elegibilidad, el voluntario recibía la información pertinente y se le solicitaba que otorgara su consentimiento informado
3. En seguida, se asignaba el paciente mediante el método de aleatorización simple, a uno de los 2 grupos y se completaba una hoja de recolección de datos sociodemográficos y clínicos detallada, la que incluía antecedentes generales, factores predisponentes, tratamientos tópicos previamente utilizados, historial de aftas anteriores (severidad, cantidad de úlceras, frecuencia, etc.)
4. Finalmente, recibía las instrucciones del uso del tratamiento por vía verbal y escrita:

- a. Un grupo recibiría 5 ml de Dentoxol® por 2 minutos, en dos ocasiones durante un día (cada 12 horas).
- b. El otro grupo, recibiría 5 ml de Dentoxol® por 2 minutos, en tres ocasiones durante un día (cada 8 horas).
- c. Los voluntarios debían volver para una visita de control a las 24, 48, 72 y 96 horas. En estas visitas se registraba la evolución clínica respecto a la eficacia (mejoría general y dolor) y la seguridad del tratamiento. En especial, los pacientes completaban un formulario de evaluación respecto al ardor o picazón, alteración del gusto o cualquier otro evento significativo.
- d. En la última visita se les solicitaba que llenaran un cuestionario ad hoc sobre su grado de satisfacción con el producto.

El desenlace primario fue definido como el tiempo a la mejoría significativa de los síntomas, los que fueron evaluados mediante un cuestionario completado por el participante en 4 visitas programadas (a las 24, 48, 72 y 96 horas desde el inicio del tratamiento). Los pacientes evaluaban la evolución de su cuadro indicando los cambios experimentados entre las siguientes categorías: Mucho Peor, Peor, Igual, Mejor y Mucho mejor.

Fue considerado como desenlace secundario la percepción del dolor. Los pacientes evaluaban la evolución de su cuadro indicando los cambios experimentados entre las siguientes categorías de dolor: Sin dolor, Dolor leve, Dolor moderado, Dolor severo.

Adicionalmente, se evaluó la ocurrencia de eventos adversos que pudieran surgir durante el periodo de observación y el grado de satisfacción del paciente con el uso de Dentoxol®, mediante un cuestionario ad hoc.

El tamaño de muestra necesario fue evaluado en 24 pacientes por grupo. Este tamaño de muestra es el requerido para observar una diferencia de 25 puntos porcentuales entre los 2 grupos comparados; bajo el supuesto que el régimen de Dentoxol®, 2 veces al día, tiene una tasa de eficacia de 40% al cuarto día de tratamiento. La probabilidad del riesgo de tipo II (alfa) fue fijada en 5% y el poder estadístico en 80%.

Los grupos se conformaron aleatoriamente.

El análisis estadístico previsto del desenlace principal incluía la descripción mediante tablas y gráficos de la evolución de los síntomas clínicos de afta, en el curso del tiempo. Teniendo en consideración que la variable del desenlace principal es una variable categórica ordenada, ésta podía tratarse como una variable numérica al transformarse en un puntaje y codificándola en Mucho peor=0, Peor=1, Igual=2, Mejor=3, Mucho mejor=4. De esta manera, se llevaría a cabo una prueba de hipótesis para evaluar las diferencias observadas entre los 2 regímenes posológicos mediante un test de chi cuadrado para tendencia. El nivel crítico de

significancia se ajustaría para las 4 comparaciones previstas (una por cada visita: 24h, 48h, 72h, 96h). Los desenlaces secundarios y la tolerabilidad y seguridad serían objeto de los análisis descriptivos correspondientes.

RESULTADOS

Población estudiada

Se reclutaron en total 39 pacientes, cuyas características demográficas se resumen en la Tabla 1. El grupo “cada 8 horas” presenta una proporción mayor de mujeres (76%) que el grupo “cada 12 horas” (50%). Respecto a las otras características, éstas se encuentran distribuidas de manera equilibrada en los dos grupos.

Seguimiento y cumplimiento del protocolo

Todos los pacientes adhirieron al protocolo respecto a la administración y posología asignada, los pacientes volvieron a las visitas programadas y completaron los cuestionarios requeridos. No se completó el número de pacientes planeados por decisión del patrocinador justificada por razones administrativas ajenas al ensayo clínico.

Tabla 1. Características de los participantes

	Grupo cada 8 h	Grupo cada 12 h	Total
N	21	18	39
Sexo (F/M)	16/5	9/9	25/14
Edad en años mediana (rango)	22	22	
Antecedentes familiares	16	13	29
Alergia	11	10	21
Patología inmune	1	1	2
Fuma	5	5	10
Estrés	20	14	34
Tratamientos previos			
• Anestésico tópico	16	14	30
• Clorhexidina	7	2	9
• otros	11	10	21
Edad de inicio en años mediana (rango)	13 (5-18)	10 (3-20)	
Duración cuadro en días mediana (rango)	7 (4-14)	7 (4-14)	
Recurrencia anual mediana (rango)	4 (1-12)	4,5 (1-20)	

Evolución del estado general

En un análisis puramente descriptivo, las Tablas 2 y 3 muestran las frecuencias observadas en cada visita respecto a la autoevaluación que hicieron los pacientes de su estado general. Se observa una tendencia clara, en los 2 grupos, al

aumento del número de pacientes que se sienten “mejor” o “mucho mejor” a medida que el tiempo avanza. Por ejemplo, a las 72 horas, el 100% de los pacientes del grupo “3 veces al día” estaba “mejor” o “mucho mejor”, en cuanto que sólo el 78% de los pacientes del grupo “2 veces al día” había mejorado al mismo nivel.

Con el propósito de analizar la eficacia con el parámetro más exigente posible, se decidió definir “eficacia” estrictamente como el número de pacientes que alcanzaban la categoría de “mucho mejor” en cada visita, dividido por el total de pacientes en ese grupo (columna “Eficacia” de Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Evolución clínica general en el grupo “3 veces al día”

	Peor	Igual	Mejor	Mucho mejor	Eficacia	Muestra total
24h	1	11	6	3	14%	21
48h	0	5	11	5	24%	21
72h	0	0	7	14	66%	21
96h	0	1	4	16	76%	21

Tabla 3. Evolución clínica general en el grupo “2 veces al día”

	Peor	Igual	Mejor	Mucho mejor	Eficacia	Muestra total
24h	0	13	4	1	5%	18
48h	1	5	10	2	11%	18
72h	0	4	8	6	33%	18
96h	0	3	5	10	56%	18

La diferencia de eficacia entre los 2 grupos estudiados, a las 24 horas, es de 9 puntos porcentuales (i.e. 14 – 5), a las 48 horas es de 13 puntos porcentuales (i.e. 24 – 11). A las 72 horas, la diferencia entre los 2 grupos es de 33 puntos porcentuales (i.e. 66 – 33) y a las 96 horas es de 20 puntos porcentuales (i.e. 76 – 56).

Las cuatro comparaciones favorecen siempre la posología “tres veces al día”. Se aplicó la prueba de chi cuadrado para tendencia, ajustando el valor crítico de la significancia estadística según Bonferroni.

En consecuencia, se consideró como estadísticamente significativo un valor de “p” inferior a 0,0125. Con esta regla de decisión, la diferencia de 33 puntos porcentuales observada a las 72 horas es estadísticamente significativa, indicando una superioridad en la eficacia del grupo “tres veces al día” comparada a la del grupo “dos veces al día” (χ^2 for trend, $p = 0,0097$)

Los promedios del estado general en las diferentes visitas, expresado en un puntaje de 0 a 4, se muestran gráficamente en la Figura 1. En cada visita, el régimen “3 veces al día” es superior al régimen “2 veces al día”, siendo a las 72 horas, como ya se mencionó, más notorio.

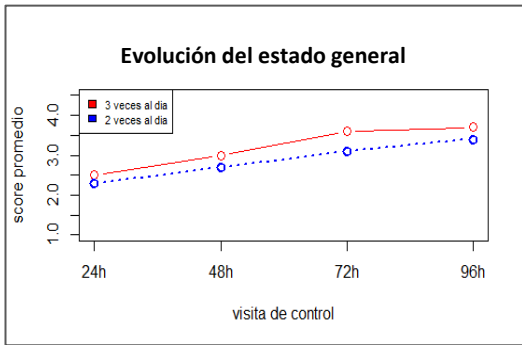


Figura 1. Evolución del estado general (expresado como un puntaje de 0 a 4)

Evolución del dolor

Las Tablas 4 y 5 muestran las frecuencias observadas en cada visita respecto a la autoevaluación que hicieron los pacientes de la progresión del dolor. La categoría “Dolor severo” no fue seleccionada en ninguna de los regímenes estudiados, en ninguna visita, por lo que se omitió de las tablas.

Nuevamente, con el propósito de analizar la eficacia con el parámetro más exigente posible, para este caso se decidió definir “eficacia” estrictamente como el número de pacientes que alcanzaban la categoría de “Sin Dolor” en cada visita, dividido por el total de pacientes en ese grupo (columna “Eficacia” de Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Evolución del dolor en el grupo “3 veces al día”

	Dolor Moderado	Dolor Leve	Sin dolor	Eficacia	Muestra total
24h	10	10	1	5%	21
48h	5	11	5	24%	21
72h	0	7	14	67%	21
96h	0	2	19	90%	21

Tabla 5. Evolución del dolor en el grupo “2 veces al día”

	Dolor Moderado	Dolor Leve	Sin dolor	Eficacia	Muestra total
24h	5	11	2	11%	18
48h	3	9	6	33%	18
72h	0	5	13	72%	18
96h	0	2	16	89%	18

La diferencia en la eficacia entre los grupos a las 24 horas es de 6 puntos porcentuales y de 9 puntos porcentuales a las 48 horas, a favor del régimen “2 veces al día”. Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas. Las diferencias de eficacia a las 72 y 96 horas van reduciéndose de 5 y 2 puntos porcentuales respectivamente. Aunque esta reducción de dolor no sorprende, pues se sabe que el cuadro evoluciona espontáneamente y sin excepción hacia la mejoría, sorprende en un 90% de los casos el dolor desaparece a las 96 horas (4 días) de uso.

La misma información se refleja en la Figura 2, donde las categorías se tratan como un puntaje de 0 a 4 (donde 0 es “Sin dolor” y 4 es “Dolor Severo”).

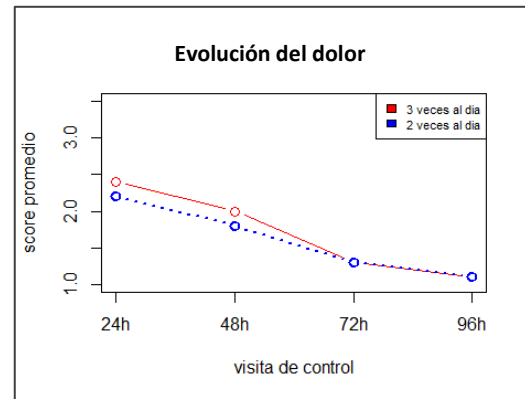


Figura 2. Evolución del dolor (expresado como un puntaje de 0 a 4)

Seguridad y aceptabilidad

No se observaron eventos adversos severos ni moderados, ni signos de toxicidad en los pacientes expuestos a Dentoxol® en este estudio. Eventos adversos leves fueron reportados por 7 pacientes: 2 relataron picor o ardor, un paciente relató uno de los siguientes eventos: alteración del gusto, dolor, mayor salivación, sensibilidad al frío y enrojecimiento de la lesión.

La aceptabilidad fue evaluada con un cuestionario simple en la última visita, el que mostró que 82% de los participantes evaluó el colutorio como bueno y el 18% restante lo evaluó como regular.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con estos datos preliminares, Dentoxol® presenta resultados promisorios en el tratamiento de las EAR menores, mejorando sin excepción los síntomas generales y acortando la resolución de las úlceras. El efecto propio de Dentoxol® sobre EAR no puede ser inferido directamente desde este estudio, dado que no tuvo un grupo control con placebo o sin tratamiento. Sin embargo, el producto posee un historial de eficacia bien respaldado sobre otras lesiones orales severas como Mucositis Oral, sustentando su acción en este tipo de problemática bucal.

Dado lo anterior, es posible hipotetizar con buen nivel de certeza, que existe eficacia clínicamente relevante de Dentoxol® en EAR, la que debe ser confirmada en estudios diseñados para tal fin. De los resultados, se puede inferir que la eficacia es mayor cuando el enjuague es utilizado 3 veces al día.

Vale la pena comentar que el único producto aprobado por la FDA de Estados Unidos en esta indicación es Amlexanox. La autorización de comercialización de este producto fue otorgada basándose en resultados de eficacia, la que fue definida como la remisión completa de las lesiones al día 4 de tratamiento. El tamaño de efecto observado en este

estudio confirmatorio fue de 10 puntos porcentuales (i.e. 27% con Placebo versus 37% con Amlexanox al día 4 de tratamiento) (7) (FDA Label 2004).

REFERENCIAS

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Number VI: Recurrent aphthous stomatitis. Vol. 12, Oral Diseases. 2006. p. 1–21.
2. Bagán J V., Sanchis JM, Milián MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med [Internet]. 1991 Sep [cited 2020 Jan 4];20(8):395–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1941657>
3. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol [Internet]. 2007 Apr;143(4):463–
4. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny A-M, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2012 Sep 12;(9):CD005411. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972085>
5. Lalla R V, 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 [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Jan 5];143(4):370–6. Available from: www.clinicaltrials.gov,
6. Porter SR, Scully Cbe C. Aphthous ulcers (recurrent). Vol. 2007, BMJ clinical evidence. 2007.
7. FDA. Label NDA 21-727 [Internet]. 2004. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21727lbl.pdf
70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438178>