



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

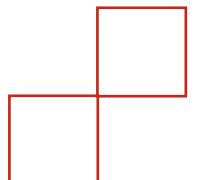
Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

**TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS Y/O MOLÉCULAS
ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON FIBROSIS
ORAL SUBMUCOSA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Presentado por: FEDERICO LANCIANO

Tutor: Dr. MARTIN PEREZ LEAL



Índice

1	RESUMEN	5
2	ABSTRACT	6
3	PALABRAS CLAVES	8
4	INTRODUCCIÓN	10
4.1	LESIONES PRECANCEROSAS ORALES	10
4.1.1	DEFINICIÓN	10
4.1.2	ETIOLOGÍA	10
4.1.3	DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS.....	10
4.1.4	TIPOS.....	11
4.2	FIBROSIS SUBMUCOSA ORAL.....	13
4.2.1	DEFINICIÓN	13
4.2.2	ETIOLOGÍA	13
4.2.3	EPIDEMIOLOGÍA	14
4.2.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15
4.2.5	HISTOPATOLOGIA	15
4.2.6	DIAGNÓSTICO DE LA OSMF	16
4.2.7	TRATAMIENTO.....	17
4.3	ANTIOXIDANTES	19
4.3.1	DEFINICIÓN.....	19
4.3.2	TIPOS.....	19
4.3.3	MECANISMO DE ACCIÓN.....	20
4.3.4	USO TERAPÉUTICO EN LAS LESIONES ORALES	21
5	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	23
5.1	JUSTIFICACIÓN	23
5.2	HIPÓTESIS	24
6	OBJETIVOS.....	26
6.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	26
6.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	26
7	MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
7.1	IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO	28
7.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	29
7.2.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
7.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30

7.3	FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS	30
7.4	PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	31
7.5	EXTRACCIÓN DE DATOS	31
7.6	VALORACIÓN DE LA CALIDAD	32
7.7	SÍNTESIS DE DATOS.....	33
8	RESULTADOS.....	34
8.1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART.....	34
8.2	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	36
8.3	SÍNTESIS RESULTADOS.....	38
8.4	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO.....	45
9	DISCUSIÓN	47
10	CONCLUSIÓN	54
	BIBLIOGRAFÍA	56

1 RESUMEN

Introducción: La fibrosis submucosa oral (OSMF) es una lesión precancerosa oral común en los países asiáticos y se trata de una enfermedad crónica que produce cicatrices, fibrosis tisular y lesiones premalignas. Se utilizan determinados sistemas de clasificación para el diagnóstico del OSMF. Los objetivos de los tratamientos clínicos son aliviar la sintomatología y mejorar la apertura bucal para elevar la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que el tratamiento con antioxidantes puede provocar la regresión de las lesiones. Se utilizan principalmente en la prevención de lesiones en individuos de alto riesgo y en este estudio se pretende estudiar la eficacia de los varios tipos de antioxidantes frente a la OSMF.

Materiales y métodos: El presente estudio se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La búsqueda se realiza en tres bases de datos científicas: Pubmed, Web of Science y Scopus. Los algoritmos de búsqueda empleados son: “Antioxidant treatment”, “Burning sensation”, “Mouth opening”. La valoración de la calidad de los estudios clínicos controlados se evaluó mediante la guía Cochrane.

Resultados: En la presente revisión sistemática se incluyen 19 ensayos clínicos en humanos. En todos los estudios incluidos se logra el objetivo propuesto, donde se evalúa la eficacia de los antioxidantes en la sensación de ardor, apertura bucal, protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla.

Conclusión: En función de los estudios analizados se puede decir que las terapias con antioxidantes son un tratamiento óptimo contra la OSMF, incluso comparados con varios tipos de tratamiento diferentes. Así mismo, se destaca la necesidad de más estudios y la estandarización de protocolos clínicos.

2 ABSTRACT

Introduction: Oral submucous fibrosis (OSMF) is a common precancerous oral lesion in Asian countries. It is a chronic disease characterized by scarring, tissue fibrosis, and premalignant lesions. Specific classification systems are used for diagnosing OSMF. The clinical treatment goals are to relieve symptoms and improve mouth opening to enhance the patients' quality of life. Antioxidant treatment has been shown to induce regression of the lesions. They are primarily used for preventing lesions in high-risk individuals, and this study aims to investigate the effectiveness of various types of antioxidants against OSMF.

Materials and Methods: This study was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The search was performed in three scientific databases: PubMed, Web of Science, and Scopus. The search algorithms used were "Antioxidant treatment," "Burning sensation," and "Mouth opening." The quality assessment of controlled clinical studies was conducted following the Cochrane guidelines.

Results: This systematic review includes 19 human clinical trials. In all included studies, the proposed objective of evaluating the efficacy of antioxidants on burning sensation, mouth opening, lingual protrusion, and cheek flexibility was achieved.

Conclusion: Based on the analyzed studies, it can be concluded that antioxidant therapies are an optimal treatment for OSMF, even when compared to various types of different treatments. Additionally, the need for further studies and standardization of clinical protocols is emphasized.

3 PALABRAS CLAVES

1. *Premalignant Oral Lesions*

2. *OSMF*

3. *Antioxidant treatment*

4. *Burning sensation*

5. *Mouth opening*

4 INTRODUCCIÓN

4.1 LESIONES PRECANCEROSAS ORALES

4.1.1 DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la condición precancerosa como: “un estado generalizado asociado con un incremento significativo del riesgo de cáncer en la mucosa oral”. Las lesiones precancerosas orales son aquellas presentaciones clínicas de la mucosa oral que pueden tener un potencial maligno para transformarse en cáncer y están conocidas como "trastornos potencialmente malignos" (1,17).

4.1.2 ETIOLOGÍA

Son varios los factores etiológicos implicados en el desarrollo de estas patologías: el tabaco (fumado o masticado), la dieta, la inmunosupresión, los virus como el del papiloma humano (VPH), la presencia de lesiones premalignas y los factores traumáticos locales. Algunos factores de riesgo, como la masticación de tabaco, el tabaquismo y el alcohol, desempeñan un papel importante en el desarrollo de afecciones orales potencialmente malignas. El consumo de alcohol y la masticación de tabaco pueden ser factores de riesgo de múltiples lesiones premalignas orales (1).

4.1.3 DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS

El cáncer de cabeza y cuello representa el 5% de todas las neoplasias del cuerpo y el 2% de la cavidad oral. La mortalidad global a los 5 años es del 50%, de aquí

la importancia del diagnóstico precoz. Los profesionales de la salud bucodental son los responsables del diagnóstico precoz de las lesiones que pueden convertirse en malignas y del cáncer oral en sus fases más tempranas (2).

Existen unas series de técnicas para optimizar el diagnóstico, como:

- **El uso de tintes vitales.** El uso de estos pigmentos que fijan los núcleos celulares con alta tasa de reproducción permite localizar las mejores zonas para la biopsia, mejorando así su sensibilidad y especificidad. Estos pigmentos son el azul de toluidina, azul de metileno y rosa de bengala (2).
- **Técnicas ópticas.** Se han desarrollado diversas técnicas basadas en la iluminación selectiva del moco cervical utilizadas en ginecología, para el examen oral con el fin de realizar un diagnóstico precoz. Se utilizan técnicas de autofluorescencia y también de autoquimioluminiscencia.
- **Técnicas citológicas.** Es una técnica poco sistemática, y como técnica de cribado debe permitir recoger un mínimo de 5 muestras en cada procedimiento. Esto la hace poco práctica y costosa.

4.1.4 TIPOS

La mayoría de estos trastornos pueden ser asintomáticos en las primeras fases de su evolución y pueden ser detectados por los odontólogos en un examen intraoral rutinario. Por esta razón, es esencial que los profesionales de la salud conozcan las características clínicas y los aspectos de los trastornos orales potencialmente malignos (OPMD) (3).

Entre las lesiones orales precancerosas más comunes se encuentran la leucoplasia oral, la eritroplasia oral, el liquen plano y la OSMF, entre otras:

4.1.4.1 LEUCOPLASIA ORAL

La leucoplasia es la lesión precancerosa más frecuente de la mucosa oral. Se

define como una lesión predominantemente blanca, que no puede desprenderse por raspado. La prevalencia de la leucoplasia oral varía entre el 1,1% y el 11,7%, con un valor medio del 2.9%. Es seis veces más frecuente entre los fumadores que entre los no fumadores. La leucoplasia puede afectar a cualquier parte de la cavidad oral y orofaríngea y puede dividirse en dos subtipos: homogénea y no homogénea (1). La transformación maligna anual es inferior al 1%, siendo de mayor riesgo las lesiones en el suelo de la boca, las lesiones no homogéneas, las displasias y las que presentaban determinados marcadores moleculares (2).

4.1.4.2 ERITROPLASIA ORAL

La eritroplasia es una lesión roja de la cavidad oral y clínicamente suele ser una macula roja asintomática, que no puede ser diagnosticada como ninguna otra lesión definible. Suele localizarse en el paladar blando, suelo de la boca y mucosa bucal. La tasa de malignidad es mayor en comparación con la leucoplasia (2). El tabaco y el consumo de alcohol son los posibles factores etiológicos del desarrollo de la eritroplasia (1).

4.1.4.3 LIQUEN PLANO

El liquen plano (OLP) es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria que puede afectar a la piel, la mucosa oral, la mucosa genital, el cuero cabelludo y las uñas. La prevalencia de la OLP varía entre el 0,5% y el 3% y en este caso la mayoría de los pacientes son mujeres mayores de 50 años y posmenopáusicas. El liquen plano se clasifica según diversas formas clínicas, denominadas: liquen plano oral (LP), reticular (blanco), atrófico-erosivo (rojo) y la combinación de ambas. El OLP reticular es la forma más frecuente (2).

4.1.4.4 FIBROSIS SUBMUCOSA ORAL

La OSMF, es un trastorno crónico y potencialmente maligno caracterizado por fibrosis yuxtaepitelial de la cavidad oral (1). El cambio fibroelástico de la lámina propia y la atrofia epitelial son consecuencia de la reacción inflamatoria yuxtaepitelial. Con el tiempo se produce rigidez de la mucosa oral, trismo e

incapacidad para comer. Su etiología no es bien conocida y se cree que es multifactorial. Aunque existe una relación con el hábito de masticar betel quid o nuez de areca. Los síntomas más comunes en la fase inicial de la enfermedad son la sensación de ardor y/o la intolerancia a los alimentos picantes (2,18).

4.2 FIBROSIS SUBMUCOSA ORAL

4.2.1 DEFINICIÓN

La OSMF es una lesión precancerosa oral común en los países asiáticos, especialmente en zonas con una cultura de masticación de nueces de betel. Se trata de una enfermedad crónica que produce cicatrices, fibrosis tisular y lesiones precancerosas (4,18). La OSMF es posiblemente el trastorno de la mucosa oral más común entre los masticadores habituales de nuez de areca en sus diferentes formas (5).

4.2.2 ETIOLOGÍA

Los datos de los estudios epidemiológicos recientes proporcionan pruebas abrumadoras de que la nuez de areca es el principal factor etiológico responsable de la fibrosis submucosa oral. Algunos estudios también informaron de que hábitos como masticar, fumar tabaco y beber alcohol aumentan el riesgo de OSMF. Los factores causantes del OSMF incluyen la autoinmunidad, las deficiencias de vitamina B, C y hierro, la masticación de nuez de betel, el consumo de alimentos picantes, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), así como las mutaciones genéticas (4).

En varios países hay una variedad de productos de areca envasados. Estos productos parecen causar un desarrollo muy rápido de la OSMF (6).

En los últimos 40 años se han propuesto muchas teorías que relacionan la OSMF con diversos factores de riesgo. Sin embargo, la patogénesis de la enfermedad

puede enmarcarse bajo tres teorías.

4.2.2.1 TEORÍA DE LA HOMEOSTASIS DEL COLÁGENO DEFECTUOSA

La hipótesis de una anomalía en la producción y degradación del colágeno como posible mecanismo básico en el desarrollo de la OSMF es muy válida (3). Puede deberse a:

- **Aumento de la síntesis de colágeno:** La nuez de areca, contiene alcaloides, flavonoides y cobre, que interfieren en la homeostasis de la matriz extracelular del tejido bucal. Se sabe que cuatro alcaloides, que son la arecolina (que es el más potente), arecaidina, guvacina y guvacolina, estimulan a los fibroblastos a producir colágeno.
- **Disminución de la eliminación del colágeno:** La reducción de la degradación del colágeno conduce al aumento de la fibrosis de la mucosa a través de tres mecanismos: estabilización del colágeno, dinámica defectuosa de la matriz extracelular e inhibición de la fagocitosis.

4.2.2.2 TEORÍA GENÉTICA

Dado que la OSMF es una enfermedad con desregulación del metabolismo del colágeno, existe un amplio espectro de alteraciones cromosómicas, genéticas y moleculares están asociadas a su patogénesis. La predisposición genética a los efectos de las sustancias tóxicas desempeña un papel importante en el desarrollo de la OSMF (7).

4.2.2.3 TEORÍA DE LA AUTOINMUNIDAD

La autoinmunidad como factor etiológico de la OSMF puede considerarse debido a la base de los complejos inmunes circulantes, el contenido de inmunoglobulinas, la detección de autoanticuerpos circulantes en el suero y la alteración de las respuestas celulares y humorales (7).

4.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos han demostrado que masticar nuez de betel es

uno de los factores de riesgo más importantes del OSMF (4,17,18). Entre los pacientes con OSMF en China, el 62,3% tiene el hábito de masticar nueces de betel. La incidencia de la OSMF difiere según la etnia y la región y está estrechamente relacionada con la dieta, los hábitos y la cultura. El sur y el sureste de Asia tienen la mayor prevalencia de pacientes con OSMF. Se ha informado de que la prevalencia es del 0,9-4,7% en China y en la provincia de Hunan, donde la prevalencia de la masticación de nuez de areca era alta (64,5%-82,7%) (6). Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, hay más de 5 millones de pacientes con OSMF en todo el mundo. El rango de edad de los pacientes es de 20 a 40 años. Los hombres tienen una prevalencia de OSMF significativamente mayor que las mujeres (6).

4.2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mucosa oral puede dividirse en masticatoria, especializada y de revestimiento, según su función e histología. El OSMF se produce en los tres tipos de mucosa y, con mayor frecuencia, en la mucosa bucal, la zona retromolar y las zonas del paladar blando. Los síntomas del OSMF incluyen sequedad de boca, dolor, trastornos del gusto, restricción de la movilidad de la lengua, trismo y disfagia (6). También se observan síntomas prodrómicos, como sensación de ardor en la boca al comer alimentos picantes, ulceración o estomatitis recurrente, salivación excesiva, sensación gustativa defectuosa y sequedad ocasional de la boca con vesículas dolorosas (5). En la OSMF avanzada se observa rigidez de ciertas zonas de la cavidad oral, la presencia de bandas fibróticas que provocan una dificultad progresiva para abrir la boca, úvula corta, encogida e invertida (6).

4.2.5 HISTOPATOLOGIA

Las características histopatológicas de la fibrosis submucosa oral fueron descritas por primera vez por *Pindborg y Sirsat*, en 1966, clasificado esta enfermedad en 4 categorías dependiendo de su gravedad. Posteriormente, en 2005, *Utsunomiya y col.* modificaron el sistema de clasificación anterior en 3

estadios: temprano, intermedio y avanzado. La histopatología de la OSMF comprende diversas alteraciones epiteliales, formas de cresta, y la deposición subepitelial de densas bandas de fibras de colágeno (4). A medida que la enfermedad avanza, los tejidos conectivos muestran una marcada reducción de fibroblastos, hialinización del colágeno y reducción u obliteración de los vasos sanguíneos (5).

4.2.6 DIAGNÓSTICO DE LA OSMF

Los facultativos utilizan determinados sistemas de clasificación para el diagnóstico del OSMF.

En la clasificación clínica, la OSMF temprana se presenta con estomatitis y vesiculación, la OSMF moderada tiene un aspecto mármoleo y bandas fibrosas palpables, y la OSMF grave se manifiesta con leucoplasia y eritroplasia.

En la clasificación funcional, los estadios I-V van desde una apertura bucal interincisal máxima de >35 mm a <5 mm.

En la clasificación histológica, el número y la distribución de los fibroblastos, las fibras de colágeno, las células inflamatorias y los vasos sanguíneos se utilizan para determinar si la OSMF se encuentra en una fase temprana, intermedia o avanzada.

Para el diagnóstico de la OSMF se han utilizado biopsias líquidas de suero y saliva para ampliar la funcionalidad de los instrumentos de medición. Los análisis bioinformáticos también pueden aplicarse en tiempo real, reducir las técnicas de diagnóstico invasivas y/o no invasivas, y sustituir las biopsias sólidas quirúrgicas en el diagnóstico de la OSMF (4).

La tinción de tejidos es el método más común para obtener imágenes histológicas de biopsias sólidas. Los biomarcadores se detectan mediante PCR metilada, PCR en tiempo real, Western blot y técnicas de tinción (4).

Las biopsias suelen realizarse para confirmar los diagnósticos clínicos. Debido a que unos pacientes rechazan la biopsia incisional se utiliza sobre todo la espectroscopia de autofluorescencia, la tomografía de coherencia óptica y la espectroscopia infrarroja por transformación de Fourier (4).

4.2.7 TRATAMIENTO

Los objetivos de los tratamientos clínicos son aliviar los síntomas molestos y mejorar la apertura bucal para elevar la calidad de vida de los pacientes. Los métodos actuales de tratamiento de la OSMF son variables ya que no existe un protocolo de tratamiento estandarizado.

4.2.7.1 Cirugía

La cirugía es necesaria en los pacientes con OSMF grave cuya apertura bucal es inferior a 20 mm. Los facultativos utilizan cuchillas de bisturí, electrocauterio y láser para cortar las fibras que restringen la apertura de la boca, y la coronoidectomía para reconstruir el tejido blando y aumentar la apertura de la boca (6).

4.2.7.2 La oxigenoterapia hiperbárica

La oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) se utiliza para tratar la enfermedad de descompresión, la gangrena gaseosa y la intoxicación por monóxido de carbono. En la HBOT, el paciente se coloca en una cámara hiperbárica en la que la presión de oxígeno ambiental es superior a la atmosférica. El HBOT suprime la actividad de los fibroblastos y tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que se traduce en efecto terapéutico del OSMF.

4.2.7.3 Ejercicio bucal

Los dispositivos para ejercitar la boca pueden mejorar significativamente la apertura bucal en aproximadamente 10,5 mm y mantener estos resultados

durante 12 semanas a 6 meses. Estos dispositivos pueden ser prefabricados, o hechos a medida. Aunque existen varios tipos de dispositivos para esta opción de tratamiento, todavía no existe una norma consensuada sobre la frecuencia o la duración de su uso, ni sobre la cantidad de fuerza que debe darse al tejido fibrótico (6,25).

4.2.7.4 Terapia farmacológica

Los principales objetivos de la terapia farmacológica son antiinflamatorios, así como la degradación de la matriz extracelular. La dexametasona, la metilprednisolona y la betametasona son fármacos sintéticos del grupo de los glucocorticoides. La inyección intralesional de corticosteroides sintéticos mejora significativamente la apertura de la boca y alivia la sensación de ardor en el OSMF (4,28).

En el tratamiento de la OSMF también se han utilizado fármacos enzimáticos, como la colagenasa, la hialuronidasa y la quimotripsina. Estas enzimas reducen la viscosidad de la matriz extracelular y muestran una buena mejora en los pacientes con trismo y fibrosis (6).

4.2.7.5 Compuestos naturales

Los compuestos naturales son sustancias químicas puras extraídas de organismos vivos. La mayoría de los compuestos naturales utilizados para combatir enfermedades se extraen de hierbas utilizadas en la medicina tradicional china y de los alimentos que consumimos (4).

Existen numerosas alternativas terapéuticas como los esteroides, el interferón gamma, los extractos de placenta, la leche inmunizada, la pentoxifilina, el clorhidrato de buflomedil, la nilidrina, la isoxsuprina, el β -caroteno, el licopeno, las vitaminas, los micronutrientes, la colagenasa, la hialuronidasa, la quimotripsina y el aloe vera (1).

4.3 ANTIOXIDANTES

4.3.1 DEFINICIÓN

Los antioxidantes son compuestos utilizados por los organismos aeróbicos para protegerse del estrés oxidativo, inducido por los radicales libres y las especies activas de oxígeno (35). Se ha demostrado que los antioxidantes provocan la regresión de las lesiones premalignas y también inhiben su desarrollo en el cáncer. En general, la ingesta elevada de frutas y verduras se asocia con un efecto protector contra el cáncer (8).

4.3.2 TIPOS

Existen varios tipos de antioxidantes, entre los que se encuentran sustancias, moléculas y/o fármacos, como:

- **Carotenoides:** Se encuentran en enormes cantidades en las verduras de hoja verde y amarilla. Además, tienen muchas otras propiedades beneficiosas y no son tóxicos (8).
- **Betacaroteno:** Es un precursor de la vitamina A que tiene propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales libres. También ayuda a la inmunomodulación, promueve el aumento del número de células T auxiliares y NK, así como de células con receptores de IL-2, e inhibe la mutagénesis y el crecimiento de las células cancerosas (8).
- **Licopeno:** El licopeno es un potente e importante antioxidante que abunda en los tomates. Tiene una capacidad de neutralizar el oxígeno dos veces mayor que la del betacaroteno. Es un fármaco seguro, fiable y que se utiliza como tratamiento de primera línea en el tratamiento inicial de la OSMF (8,44).
- **Vitamina C:** Es una vitamina hidrosoluble, que no puede ser sintetizada por el cuerpo humano y debe ser suministrada como un componente

dietético esencial. La vitamina C es un importante antioxidante, ya que proporciona un electrón para neutralizar los radicales libres. Las verduras y los cítricos son buenas fuentes de vitamina C (9).

- **Vitamina E:** Es una vitamina liposoluble y el principal antioxidante liposoluble de la membrana celular (10). Los aceites vegetales, los productos integrales y los frutos secos se encuentran entre las mejores fuentes de vitamina E. Es un antioxidante que elimina los radicales libres, mantiene la integridad de las membranas, la función inmunitaria, inhibe la mutagenicidad y la formación de nitrosaminas, y preserva el ADN y el ARN (9).
- **Curcumina:** Se trata de un fenol vegetal ampliamente utilizado como especia (curry) y agente colorante de alimentos. Los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que puede prevenir el inicio del daño en el ADN y está implicado en mecanismos antipromoción como la apoptosis (9,41).

Otros nutrientes de la dieta, como el selenio, la riboflavina y los metales, son cofactores esenciales para las enzimas antioxidantes, y su suministro adecuado es esencial para que los inductores de estas enzimas alcancen sus niveles más eficaces.

4.3.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Los fármacos y/o moléculas antioxidantes tienen por diana principalmente las llamadas especies Reactivas de Oxígeno (ERO). Las ERO son producidas por diversas sustancias endógenas y exógenas. La vía de señalización de las ERO en las células cancerosas tiene dos vertientes: la progresión tumoral inducida por las ERO y la apoptosis tumoral inducida por las ERO (10). Las células cancerosas producen radicales libres y ERO para ayudar a estimular el crecimiento y la supervivencia celular. Es importante que las células cancerosas produzcan antioxidantes para mantener un equilibrio estable de ERO. Las ERO

producidas por los fármacos antineoplásicos pueden contribuir a toxicidades específicas como la cardiotoxicidad inducida por la doxorrubicina y la fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina (10).

4.3.4 USO TERAPÉUTICO EN LAS LESIONES ORALES

Los antioxidantes a nivel bucal se utilizan principalmente en la prevención de lesiones en individuos de alto riesgo, en el tratamiento de las lesiones orales premalignas y en la prevención de la recidiva de la lesión inicial tratada, entre otros casos. En la terapia con antioxidantes se ha demostrado que altas dosis de vitamina A tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos y que grandes dosis de vitamina C pueden estar asociadas al aumento de la probabilidad de aborto (8).

El glutati6n (GSH) juega un papel celular neutralizando radicales libres y otros oxidantes manteniendo a las c6lulas en un estado reducido (10).

La N-acetilcisteína (NAC) se ha utilizado terap6uticamente para el tratamiento de muchas patologías, como la toxicidad hepática del paracetamol y la fibrosis quística (10).

Los activadores de NRF2 se consideran agentes potenciales para inducir la capacidad antioxidante y aliviar la patología. Pero el uso terap6utico de los activadores del NRF2 plantea varios problemas y desafíos (10).

Al igual que la quimioterapia, la radiaci6n ionizante confiere efectos sobre el ADN mediante la producci6n de radicales libres en los tejidos, lo que se conoce como ionizaci6n indirecta. Los niveles elevados de antioxidantes end6genos provocan la reducci6n de los radicales libres, revirtiendo así el daño en el ADN. Se ha observado que altas dosis de antioxidantes individuales mostraron una potenciaci6n del efecto de la radiaci6n y una protecci6n de las c6lulas normales. Por todo ello, es de fundamental importancia comprender la relaci6n dosis-respuesta en las terapias con suplementos antioxidantes (8).

5 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1 JUSTIFICACIÓN

La fibrosis submucosa oral (OSMF) es un trastorno potencialmente maligno de gran prevalencia asociado a la masticación de betel quid que se observa con frecuencia en la población del Asia (11). El estudio de los tratamientos antioxidantes, como el uso de licopeno, la curcumina y el aloe vera, está despertando interés entre los investigadores ya que el número de publicaciones sobre los mismos ha aumentado en los últimos años. El uso de antioxidantes es una alternativa terapéutica que ofrece mayores garantías de seguridad. En este estudio en concreto se pretende comparar y evaluar la eficacia de los antioxidantes entre diferentes tipos, para efectivamente evaluar quien es más efectivo según cada situación ante la OSMF, en particular frente a la sensación de quemazón oral y el aumento de la apertura bucal. El aloe vera tiene propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, cicatrizantes, antioxidantes y antineoplásicas. Todas estas propiedades del aloe vera sugieren la posibilidad de su uso en el tratamiento de la OSMF (12). También parece tener también efectos positivos a la hora de reducir los síntomas de quemazón oral y para aumentar la apertura bucal en este tipo de pacientes, además resulta ser un tratamiento seguro y económico (13). La curcumina parece mostrar mejores resultados en el tratamiento de la OSMF, administrándola conjuntamente por vía sistémica y tópica, entonces puede ser una óptima alternativa a otros tratamientos de la OSMF (14). A pesar de que existen revisiones sobre las distintas modalidades de tratamiento de la OSMF, se considera que existen algunas carencias en cuanto a revisiones sistemáticas sobre el uso de antioxidantes, sobre todo a la hora de elegir qué antioxidante es más eficaz, dependiendo del estadio de la OSMF en el que se encuentre el paciente.

Por lo que este estudio es fundamental para contribuir a la hora de elegir el tratamiento más adecuado, efectivo y con menor riesgo para la salud de los pacientes con la OSMF.

5.2 HIPÓTESIS

En esta hipótesis considera que los antioxidantes tendrán un efecto beneficioso sobre la sintomatología asociada a la enfermedad como la sensación de quemazón oral y la disminución de apertura bucal, entre otros, así como tendrán menores riesgos y efectos adversos respecto a tratamientos convencionales de la OSMF. También se considera que unos antioxidantes pueden ser de mayor utilidad respecto a otros. Sin embargo, este tipo de moléculas y/o fármacos pueden tener efectos menos beneficiosos en los casos más graves de OSMF que otros tratamientos.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) Evaluar la eficacia de los fármacos y/o moléculas antioxidantes para tratar la OSMF en la mejora de los parámetros de sensación de ardor y de apertura bucal, entre otros.

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Comparar la eficacia de un antioxidante respecto a tratamientos “convencionales”.
- 2) Comparar la eficacia entre distintos tipos de fármacos/moléculas antioxidantes.
- 3) Comparar la eficacia de los fármacos/moléculas antioxidantes sobre los signos clínicos (visuales y palpación) de la mucosa

7 MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (15). El estudio se registro en PROSPERO con el número de registro CRD42023428709.

7.1 IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO

Se utilizaron las bases de datos PubMed-Medline (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de artículos sobre tratamientos con antioxidantes en pacientes con OSMF, con el fin de identificar de la pregunta PICO que respondiese a la siguiente pregunta (16):

¿Los tratamientos antioxidantes puede ser eficaces en pacientes con Fibrosis Oral Submucosa reduciendo la sensación de ardor y mejorando la apertura bucal?

La pregunta de estudio se planteó según la estructura siguiente.

- **P (población):** Pacientes con Fibrosis Oral Submucosa (OSMF)
- **I (intervención):** Tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes.
- **C (comparación):** Comparándolo frente a otros tratamientos o frente a grupos control, si los hubiere.
- **O (resultados):** Eficacia del tratamiento a través de los parámetros:
 - o O1. Sensación de ardor

- O2. Apertura bucal
- O3. Inspección visual y palpatoria de la cavidad oral

7.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

7.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la realización del presente estudio se analizaron artículos científicos publicados en bases de datos científicas. La tipología de estudios elegidos para realizar esta revisión sistemática fueron solo estudios clínicos en humanos. El idioma de las publicaciones será inglés o español y deberán estar publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2022. Además, se tendrán en cuenta los siguientes criterios:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivo y retrospectivo, ensayos clínicos aleatorizados controlados.
- **Tipo de paciente:** Los pacientes de interés fueron, pacientes con Fibrosis Submucosa Oral (OSMF). El número mínimo de participantes fue ≥ 5 pacientes.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento con moléculas/fármacos y/o sustancias antioxidantes, sobre todo Aloe vera, Curcumina y Licopeno.
- **Tipo de control:** Pacientes con OSMF que han sido tratados con otras terapias de la OSMF o con placebo.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionaran datos sobre la eficacia del tratamiento antioxidante en relación con la sensación de quemazón/escozor en la boca, la disminución de apertura bucal y/o para evaluar la eficacia del tratamiento con la inspección visual y palpatoria de la cavidad oral, entre otras.

5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron revisiones bibliográficas, sistemáticas o metaanálisis, estudios *in vitro* y en animales, así como informes de expertos. Fueron excluidos los estudios que tenían poca claridad sobre los datos de información y/o que necesitaban más aclaraciones.

7.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas en la identificación de la pregunta PICO (PubMed, Scopus y Web of Science). Las palabras clave utilizadas serán, “oral submucosis fibrosis”, “Antioxidant treatment”, “Burning sensation”, “Mouth opening”, pero como en muchos artículos se utiliza la abreviatura OSMF, las palabras clave serán: (“oral submucous fibrosis” OR OSMF), “Antioxidant treatment”, “Burning sensation”, “Mouth opening”. Las palabras clave fueron combinadas con los operadores AND, OR, NOT, para obtener los mejores resultados de búsqueda.

En Pubmed la búsqueda fue la siguiente: (("antioxidant s"[All Fields] OR "antioxidants"[Pharmacological Action] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields] OR "antioxidant"[All Fields] OR "antioxidating"[All Fields] OR "antioxidation"[All Fields] OR "antioxidative"[All Fields] OR "antioxidatively"[All Fields] OR "antioxidatives"[All Fields] OR "antioxidizing"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("oral submucous fibrosis"[All Fields] OR "OSMF"[All Fields])) AND (2012:2022[pdat])

En SCOPUS la búsqueda fue la siguiente: TITLE-ABS-KEY (antioxidant AND treatment AND ("oral submucous fibrosis" OR osmf)) AND (LIMIT-TO (

PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012))

En Web of Science la búsqueda fue la siguiente: antioxidant treatment AND ("oral submucous fibrosis" OR OSMF) (All Fields) and 2022 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2012 (Publication Years).

7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para la selección de los artículos, inicialmente se han seleccionados los artículos según el título y según la tipología de estudio. Después de esta primera selección, se realizó el cribado a través de la lectura de los resúmenes, y una vez incluidos se empezó a analizar cada artículo completo, según el tipo de antioxidante utilizado, para el tratamiento de la OSMF y el número de personas con OSMF tratadas.

7.5 EXTRACCIÓN DE DATOS

Los siguientes datos serán extraídos de los estudios y se clasificarán según: autoría, año de publicación, tipo de estudio (serie de casos, prospectivo, retrospectivo, aleatorizado controlado), número de pacientes, gravedad de la OSMF (grado I, II, III, IV), sensación de quemazón (VAS), apertura bucal (mm), protrusión lingual (mm), Flexibilidad de la mejilla (mm), el tipo de fármaco/molécula antioxidantes (aloe vera, licopeno, curcumina)

Variable principal:

- **Sensación de ardor en la boca:** Evaluación de la eficacia del tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes mediante una escala VAS cuantificando la sensación de quemazón/ardor persistente (crónico) o recurrente en la boca sin razón aparente debida a OSMF. Esta molestia suele afectar a grandes áreas de la lengua, las encías, los labios, el interior de las mejillas, el paladar o toda la boca.
- **Disminución apertura bucal:** Evaluación de la eficacia del tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes en los pacientes cuantificando la limitación de la apertura bucal debida a la OSMF. La articulación temporomandibular puede mostrar diferentes rangos de apertura según la gravedad de la fibrosis y de mejoría según el tipo de antioxidante utilizado.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- **Protrusión lingual:** Evaluación de la eficacia del tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes en los pacientes cuantificando la limitación de la protrusión lingual debida a la OSMF.
- **Flexibilidad de la mejilla:** Evaluación de la eficacia del tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes en los pacientes cuantificando la limitación de la flexibilidad de la mucosa debida a la OSMF.

7.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Para la evaluación del riesgo de sesgo se siguió una valoración por dos revisores con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos, basándose en el rigor, la credibilidad y la relevancia de los estudios.

La valoración de la calidad de los estudios clínicos controlados se evaluó mediante la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>), las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo) (46).

Por último, se ha considerado si los resultados eran aplicables a este trabajo, eligiendo solo los artículos que obtenían una puntuación de bajo riesgo.

7.7 SÍNTESIS DE DATOS

Una vez seleccionados los estudios es importante realizar una buena clasificación de la información obtenida con la finalidad de poder comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las características de estos, así como poder ver y analizar los datos de forma clara. Para ello, se utilizarán tablas de recogida de datos que se acoplen de forma generalizada a la información obtenida en cada uno de los artículos estudiados.

Los datos fueron reportados usando la escala VAS para la sensación de ardor, y se utilizaron milímetros para evaluar la apertura bucal, la protrusión lingual y la flexibilidad de la mejilla.

8 RESULTADOS

8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART

Se obtuvieron un total de 97 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=31), SCOPUS (n=52) y la Web of Science (n=14).

De esas publicaciones, 19 fueron identificadas como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado de títulos y resúmenes. Los artículos completos fueron posteriormente obtenidos y evaluados minuciosamente.

Como resultado, 19 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en esta revisión sistemática (Fig.1).

Identificación de estudios via bases de datos y archivos

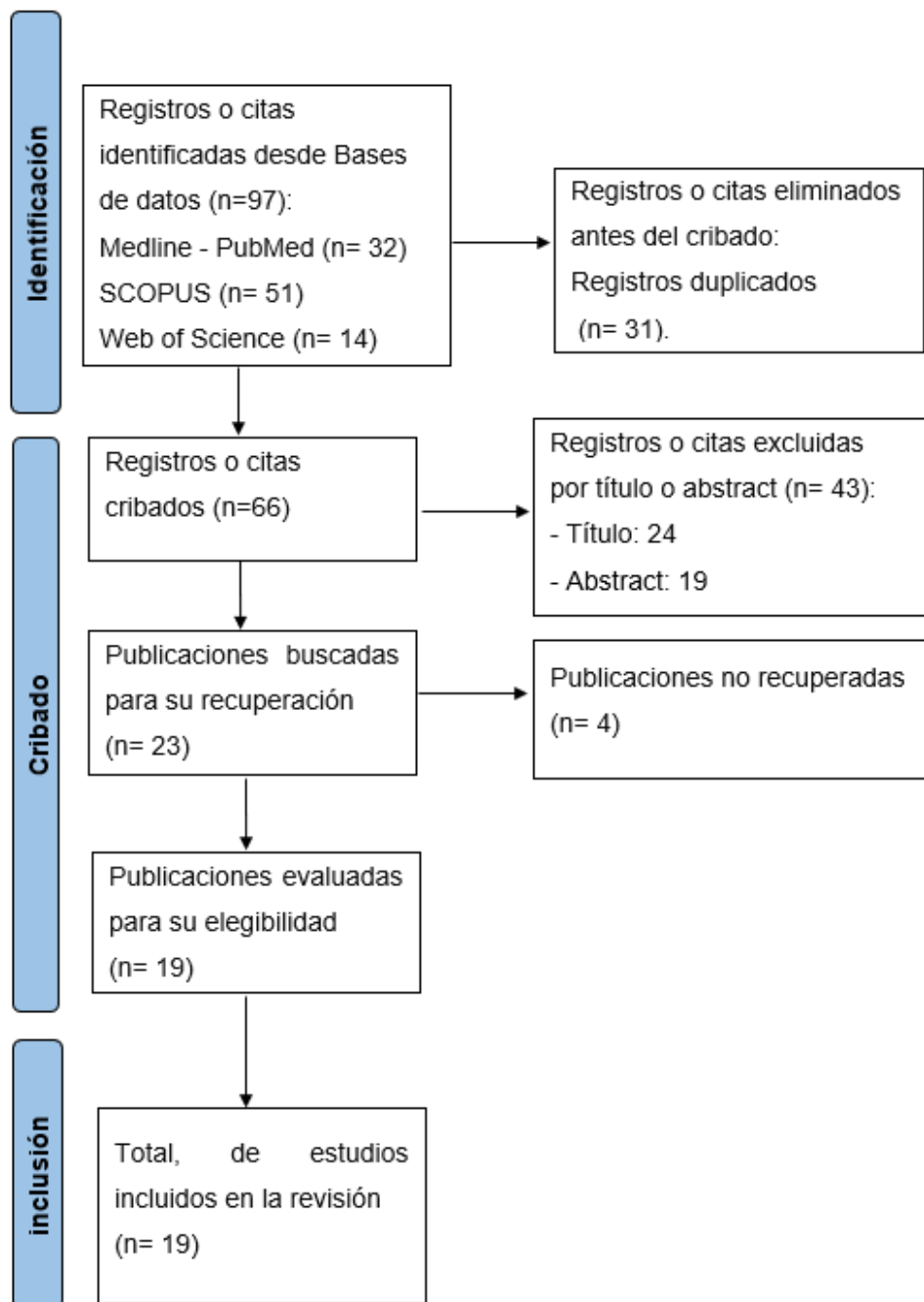


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

8.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

De los 19 artículos incluidos en la presente revisión, todos los artículos describían el aumento de la apertura bucal (18-30,38,41-45), 17 la sensación de ardor (19-28,30,38,41-45), 16 la protrusión lingual (18-30,38,43,45) y 8 artículos la flexibilidad en las mejillas (19,22,24-27,38,43).

De estos artículos 17 fueron ensayos clínicos prospectivos (18,19,21-28,30,38,41-45), 1 ensayo aleatorizado monocéntrico de grupo paralelos (20), 1 estudio prospectivo, aleatorizado y ciego (29). Se trataron un total de 1721 pacientes.

Autor, año	Grupos de estudio	Tratamiento	Edad (años)	Género (H/M)	Tipología de estudio
Patil y cols. 2018 (18)	Total: 120 A: 60 con OSMF B: 60 con OSMF	A: 2 cápsulas de oxitardo cápsulas dos veces al día durante 3 meses. B: 8 mg de licopeno en 2 dosis divididas de 4 mg durante 3 meses.	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Bohra y cols. 2021 (21)	Total: 42 A: 21 con OSMF B: 21 con OSMF	A: mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera en igual proporción 3 veces al día durante 3 meses. B: inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes	29.2 ± 5.3	29 H 13 M	Ensayo clínico prospectivo
Beenakumar y cols. 2019 (22)	Total: 60 A: 30 con OSMF B: 30 con OSMF	A: Cápsula de licopeno de 2 mg al día dos veces al día por vía oral durante 3 meses B: Cápsula de licopeno e inyección de dexametasona, 2 mg al día durante 3 meses e inyección intralesional de 0,5 mL de anestesia local con 2 mL de dexametasona dos veces por semana.	H: 28.32 ± 6.69 M: 40.12 ± 5.16	40 H 20 M	Ensayo clínico prospectivo
Johny y cols. 2019 (23)	Total: 45 A: 15 con OSMF B: 15 con OSMF C: 15 con OSMF	A: Lycored 16 mg diarios durante 3 meses. B: LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa de 1500 UI dos veces por semana durante 3 meses. C: cápsulas de placebo durante 3 meses.	No datos disponibles	No datos disponibles	Ensayo clínico prospectivo
Singh y cols. 2016 (26)	Total: 74 A: 37 con OSMF B: 37 con OSMF	A: aloe vera sistémico (zumo) y aloe vera tópica (gel) durante 3 meses. B: inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes durante 3 meses.	32.7 ± 10.3	63 H 11 M	Ensayo clínico prospectivo
Kanjani y cols. 2019 (27)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: gel de aloe vera junto con fisioterapia. B: Antoxid junto con fisioterapia	32.5	35 H 2 M	Ensayo clínico prospectivo
Patil y cols. 2014 (29)	Total: 120 A: 60 pacientes B: 60 pacientes	A: 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día. B: 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Verma y cols. 2022 (30)	Total: 204 A: 68 con OSMF B: 68 con OSMF C: 68 con OSMF	A: Hialuronidasa/Dexametasona intralesional durante 6 semanas. B: Pentoxifilina 400 mg TDS. C: Hidrocloruro de Eprisona. A los tres grupos se les administró Licopeno 10.000 µg durante un periodo de 6 semanas.	Entre 21 y 30	140 H 64 M	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado
Patil y cols. 2015 (42)	Total: 42 A: 21 con OSMF B: 21 con OSMF	A: 500 mg de espirulina en 2 dosis divididas durante 3 meses B: 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses.	31.2 ± 12.4	24 H 18 M	Ensayo clínico prospectivo
Arakeri y cols. 2020 (44)	Total: 400 A: 200 con OSMF B: 200 con OSMF	A: 8 mg de licopeno en dos dosis divididas en 4 mg al día durante 3 meses B: Cápsulas de placebo durante 3 meses.	A: 29,9 ± 8,5 B: 28,8 ± 6,7	400 H	Ensayo clínico prospectivo
Patil y cols. 2015 (45)	Total: 120 A: 60 con OSMF B: 60 con OSMF	A: 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día B: comprimidos de placebo dos veces al día, durante 3 meses.	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Rai y cols. 2019 (20)	Total: 119 A: 49 con OSMF B: 49 con OSMF C: 49 con OSMF	A: Cápsula S M Fibro; WARREN NXGEN DIVISION, dos veces al día durante 12 semanas. B: Turmix Tablet 3 veces al día durante 12 semanas. C: Turmix Tablet, 3 veces al día durante 12 semanas junto con Turmix Colutorio, 2 veces al día durante 12 semanas	33.43 ± 8.55	103 H 16 M	Ensayo aleatorizado monocéntrico de grupos paralelos
Yadav y cols. 2014 (28)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: inyección intralesional semanal de 4 mg de Dexametasona y 1500 U.I. de Hialuronidasa, al día durante 3 meses. B: Administración oral de dos comprimidos de Turmix 300 mg al día durante 3 meses	39.35 ± 12.3	31 H 9 M	Ensayo clínico de intervención aleatorizado y abierto
Sudarshan y cols. 2012 (38)	Total: 20 A: 10 con OSMF B: 10 con OSMF	A: 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses B: cápsulas antioxidantes dos veces al día durante 3 meses	Entre 17 y 40	No datos disponibles	Ensayo clínico paralelo aleatorizado
Rajbhoj y cols. 2021 (41)	Total: 60 A: 30 con SMF. B: 30 con OSMF	A: gel de curcumina (Curenex) B: gel de aloe vera (Aloe Vera 100% relief)	Entre 15 y 55	55 H 5 M	Ensayo con diseño de grupo paralelos
Piyush y cols. 2019 (43)	Total: 90 A: 30 con OSMF B: 30 con OSMF C: 30 con OSMF	A: comprimidos de curcumina (300 mg) dos veces al día durante un periodo de seis meses. B: cápsulas de licopeno (8 mg) dos veces al día durante un periodo de seis meses. C: cápsulas de placebo una vez al día durante un periodo de seis meses.	Entre 17 y 70	70 H 20 M	Ensayo clínico aleatorizado
Chandrasekar y cols. 2021 (19)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: 5 mg de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas B: parche mucoadhesivo de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas	30.17 ± 7.71	40 H	Ensayo clínico comparativo aleatorizado
Mahato y cols. 2019 (24)	Total: 40 A: 10 d.i. >35mm B: 10 d.i. entre 30,1 y 35 mm C: 10 d.i. entre 20 y 30 mm D: 10 d.i. <20mm	En los 4 grupos se administró BIOCUMIN dos veces al día durante 3 meses. Cada comprimido contenía curcumina (500 mg), piperina (5 mg) y licopeno (25 mg).	34.75 ± 11.53	35 H 5 M	Ensayo clínico aleatorizado comparativo
Anuradha y cols. 2017 (25)	Total: 120 A: 15 con OSMF B: 15 con OSMF C: 15 con OSMF	A: Espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses + ejercicios isométricos con la boca durante 20 minutos, dos veces al día B y C: Espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses + ejercicios con un tornillo cónico roscado y un dispositivo de estiramiento bucal 10 veces al día	Entre 19-70	41 H 4 M	Ensayo clínico comparativo aleatoriza

Tabla 2: Características de los estudios revisados. (H= Hombre, M= Mujer, U.I.=Unidad Internacional, d.i = distancia interincisal, OSMF= fibrosis submucosa oral, µg = microgramo)

8.3 SÍNTESIS RESULTADOS

Patil y cols. 2018 (18), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 120 participantes de 31.6 ± 12.7 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde se le administraron a los pacientes 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día y el grupo B, donde se le administraron 8 mg de licopeno en 2 dosis divididas de 4 mg durante 3 meses. En los resultados, a nivel clínico las mejoras clínicas en la apertura bucal y la protrusión lingual fueron significativas en el grupo A. Los síntomas subjetivos de dolor asociado a la lesión, dificultad para tragar y para hablar también mejoraron significativamente en el grupo A. Pero no hubo mejoría significativa en la sensación de ardor entre los 2 grupos.

Chandrashekar y cols. 2021 (19), en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 30.17 ± 7.71 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde se le administraron a los pacientes 5mg de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas y el grupo B, donde se le administraron a los pacientes, parche mucoadhesivo de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas. En los resultados se observó una reducción total de la sensación de ardor en los 40 pacientes al cabo de 4 semanas y la apertura bucal mejoró en los dos grupos.

Rai y cols. 2019 (20), en este ensayo aleatorizado monocéntrico de grupos paralelos, se seleccionaron un total de 119 participantes de 33.43 ± 8.55 años. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, a los que se prescribió un antioxidante (Cápsula S M Fibro; WARREN NXGEN DIVISION, Indoco Remedies Limited) dos veces al día durante 12 semanas. El grupo B, a los que se le administró Turmix Tablet (comprimido que contenía 300 mg de curcumina y 5 mg de piperina) 3 veces al día durante 12 semanas. El grupo C, a los que se recetó Turmix Tablet, 3 veces al día durante 12 semanas junto con Turmix Colutorio (Sanat Products) 2 veces al día durante 12 semanas. En los

resultados se observó una mejoría significativa en la apertura bucal, la sensación de quemazón y la protrusión lingual en todos los grupos a las 12 semanas y la mejoría media en la sensación de ardor no mostró diferencias estadísticas entre los grupos.

Bohra y cols. 2021 (21), en este estudio clínico prospectivo, se seleccionaron un total de 42 participantes de 29.2 ± 5.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde los 21 pacientes fueron tratados con una mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera en igual proporción 3 veces al día durante 3 meses y el grupo B, donde los 21 pacientes fueron tratados con inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes orales durante 3 meses. En los resultados se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas al cabo de 3 meses de duración en ambos grupos, pero a nivel sintomático, la mejoría fue más evidente en el grupo A.

Beenakumary y cols. 2019 (22), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 60 participantes de 28.32 ± 6.69 años para los hombres y 40.12 ± 5.16 años para las mujeres. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, donde se administró una cápsula de licopeno de 2 mg al día dos veces al día por vía oral durante 3 meses. El grupo B, donde se administró una cápsula de licopeno e inyección de dexametasona, 2 mg al día durante 3 meses e inyección intralesional de 0,5 ml de anestesia local con 2 ml de dexametasona dos veces por semana. El grupo C: donde se hizo inyección de dexametasona e hialuronidasa Inyección intralesional de 0,5 ml de anestesia local con 2 ml de dexametasona dos veces por semana. En los resultados en el tercer mes, la reducción máxima del dolor fue en el grupo C. En el grupo C, la apertura bucal había mejorado más en el grupo C, seguido del grupo B y el grupo A respectivamente.

Johny y cols. 2019 (23), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 45 participantes. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, en el grupo A, los pacientes recibieron Lycored 16 mg diarios en dos dosis divididas por igual durante 3 meses. En el grupo B, los pacientes recibieron LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa de 1500 UI dos veces por semana durante 3 meses. En el grupo C: los pacientes recibieron cápsulas de placebo durante 3 meses. En los resultados hubo un cambio más significativo en la apertura de la boca y la sensación de ardor en el grupo A y B que en el grupo placebo en el tratamiento de la OSMF, pero la combinación de licopeno-hialuronidasa no mostró ningún cambio estadísticamente significativo en comparación con solo el licopeno.

Mahato y cols. 2019 (24) en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 34.75 ± 11.53 años. Estos participantes fueron divididos en cuatro grupos según la distancia interincisal; en el grupo A, los pacientes tenían una distancia interincisal >35 mm. En el grupo B, los pacientes tenían una distancia interincisal entre 30,1 y 35 mm. En el grupo C, los pacientes tenían una distancia interincisal entre 20 y 30 mm. En el grupo D, los pacientes tenían una distancia interincisal <20 mm. En los resultados se observó una mejora muy significativa en la reducción de la sensación de ardor tras el tratamiento y en el aumento de la abertura bucal. También se observó una mejora significativa en el aumento de protrusión lingual y en la flexibilidad de la mucosa.

Anuradha y cols. 2017 (25) en este estudio clínico, se seleccionaron un total de 45 participantes entre 19-70 años. A todos los pacientes se les administró espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses.

Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, donde se les indicó a los participantes que realizaran ejercicios isométricos con la boca durante 20 minutos, dos veces al día y el grupo B y grupo C, donde se les indicó a los participantes de realizar ejercicios con un tornillo cónico roscado y un dispositivo de estiramiento bucal (MSD), respectivamente, diez veces bilateralmente dos veces al día. En los resultados hubo una reducción altamente

significativa de la sensación de ardor en los tres grupos. La mejora de la apertura bucal fue muy significativa en los tres grupos, con una media de 3,2 mm en los pacientes del grupo A, 5 mm en los del grupo B y 8 mm en los del grupo C. La mejora de la protrusión lingual fue estadísticamente significativa en los tres grupos, con una media de 3,2 mm en los pacientes del grupo A, 5 mm en los del grupo B y 7,5 mm en los del grupo C. La mejora media de la flexibilidad de las mejillas fue significativa en todos los grupos, con una media de 0,8 mm en los pacientes del grupo A, 1,1 mm en los del grupo B y 1,4 mm en los del grupo C.

Singh y cols. 2016 (26), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 74 participantes entre 32.7 ± 10.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, los pacientes fueron tratados con aloe vera sistémico (zumo) y aloe vera tópica (gel) durante 3 meses. En el grupo B, los pacientes fueron tratados con inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes durante 3 meses. En los resultados ambos grupos mostraron mejoras estadísticamente significativas en todos los parámetros del estudio al final del periodo de estudio. La respuesta clínica al aloe vera fue comparable a la de las inyecciones intralesionales de hidrocortisona y hialuronidasa con suplementos antioxidantes.

Kanjani y cols. 2019 (27) en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 32.5 años de media. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, los pacientes con OSMF fueron tratados, aplicando gel de Aloe Vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia. En el grupo B, los 20 pacientes con OSMF fueron tratados tomando Antoxid junto con fisioterapia. En los resultados se observó una mejora en todos los parámetros en los individuos que recibieron gel de Aloe vera en comparación con los antioxidantes.

Yadav y cols. 2014 (28), en este estudio de intervención, aleatorizado y abierto, se seleccionaron un total de 40 participantes de 39.35 ± 12.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, fue tratado con una

inyección intralesional semanal de 4 mg de Dexametasona y 1500 U.I. de Hialuronidasa, al día durante 3 meses. El grupo B, fue tratado a través de la administración oral de dos comprimidos de curcumina (Turmix 300 mg) al día durante 3 meses. En los resultados la sensación de quemazón mejoró en ambos grupos desde las fases iniciales hasta las finales. Se observó una resolución completa de la sensación de ardor con túrmix. La apertura bucal aumento en ambos grupos, con resultados significativos al final del primer mes. La protrusión lingual mostró una mayor recuperación al final del primer mes en el grupo A en comparación con el grupo B.

Patil y cols. 2014 (29), en este estudio prospectivo, aleatorizado y ciego, se seleccionaron un total de 120 participantes de 31.6 ± 12.7 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, a los participantes se le administraron 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día. En el grupo B, se le administró 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día. En los resultados la mejoría clínica en la apertura bucal y la protrusión lingual fue significativa en el grupo A. Los síntomas subjetivos de dolor asociado a la lesión, dificultad para tragar y para hablar también mejoraron significativamente en el grupo A. La mejoría en la sensación de ardor no fue estadísticamente significativa entre los 2 grupos.

Verma y cols. 2022 (30), en este estudio prospectivo randomizado, se seleccionaron un total de 210 participantes. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, en el grupo A, los pacientes recibieron Hialuronidasa/Dexametasona intralesional durante 6 semanas. Los pacientes del grupo B recibieron comprimidos de Pentoxifilina 400 mg TDS. Los pacientes del grupo C recibieron hidrocloreuro de Eprisona. A los tres grupos se les administró Licopeno 10.000 mcg durante un periodo de 6 semanas. Los resultados muestran que el grupo A mostró mejoría en el 41,17% de los casos que presentaban sensación de quemazón y en la disminución de la apertura bucal en el 39,70%. El grupo B mejoró en el 45,58% de los casos con sensación de quemazón y en el 17,64% con disminución de la apertura bucal. El grupo C

mostró mejoría en el 48,52% de los pacientes que presentaban dolor con la comida picante, el 32,35% con disminución de la apertura bucal y el 17,64% con dificultad para tragar.

Sudarshan y cols. 2012 (38), en este estudio clínico paralelo aleatorizado, se seleccionaron un total de 20 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A recibieron 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses, en el grupo B recibieron cápsulas antioxidantes dos veces al día durante 3 meses. En los resultados, el aloe vera respondió mejor en todos los parámetros evaluados. El aloe vera mostró una reducción estadísticamente significativa de la sensación de quemazón, una mejora de la apertura bucal y de la flexibilidad de las mejillas al compararlo con el grupo antioxidante.

Rajbhoj y cols. 2021 (41), en este ensayo con diseño de grupo paralelos, se seleccionaron un total de 60 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, al primer un grupo se le administró gel de curcumina (Curenex) y al otro grupo gel de aloe vera (Aloe Vera 100% relief) y se pidió a cada grupo que realizara los mismos ejercicios de fisioterapia oral de forma complementaria. Se realizó un seguimiento durante 6 semanas y se evaluó a los pacientes en función de la mejoría en la apertura bucal y la sensación de ardor a las 2, 4 y 6 semanas. En los resultados hubo una mejoría en ambos parámetros en las visitas posteriores, pero el gel de Aloe Vera mostró una mejoría mayor que el gel de curcumina en la sensación de ardor después de 6 semanas de tratamiento.

Patil y cols. 2015 (42), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 42 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A (grupo de la espirulina) y el grupo B (grupo del aloe vera). Al grupo A se le administraron 500 mg de espirulina en 2 dosis divididas durante 3 meses y al grupo B 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses. En los resultados, los pacientes del grupo A mostraron una mejoría

clínica significativa en la apertura bucal y en las úlceras/erosiones/vesículas. Sin embargo, no hubo mejoría significativa entre los 2 grupos.

Piyush y cols. 2019 (43), en este ensayo clínico aleatorizado, se seleccionaron un total de 90 participantes. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, Los pacientes del grupo A recibieron comprimidos de curcumina (300 mg) dos veces al día, los del grupo B recibieron cápsulas de licopeno (8 mg) dos veces al día y los del grupo C cápsulas de placebo una vez al día durante un periodo de seis meses. En los resultados, se observó una mejora estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento con curcumina y licopeno en comparación con el placebo. Sin embargo, se observó que la eficacia terapéutica de la curcumina y el licopeno era casi igual en los pacientes con OSMF.

Arakeri y cols. 2020 (44), en este estudio clínico prospectivo, se seleccionaron un total de 400 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A se le administró 8 mg de licopeno (Lycored™, Jagsonpal Pharmaceuticals) en dos dosis divididas en 4 mg al día durante 3 meses y en el grupo B recibieron cápsulas de placebo durante 3 meses. En los resultados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sensación de ardor y en la abertura bucal entre el grupo A y B, mostrando en el licopeno mejores resultados.

Patil y cols. 2015 (45), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 120 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A se le administraron 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día y al grupo B se le administraron comprimidos de placebo dos veces al día, durante 3 meses. En los resultados, se observó mejoras clínicas significativas en la apertura bucal y la protrusión lingual en el grupo A y también se observó una disminución de leve a moderada del tamaño de la lesión.

8.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO

Se realiza una lectura crítica de los estudios de ensayos clínicos incluido en la presente revisión sistemática mediante la guía Cochrane, cuyos resultados pueden observarse en la Tabla 3.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo)	Seguimiento y exclusiones (sesgo)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Patil y cols. 2018 (18)	?	?	+	+	+	-
Chandrashekar y cols. 2021 (19)	+	?	+	-	+	-
Rai y cols. 2019 (20)	+	+	+	-	+	+
Beenakumary y cols. 2019 (22)	-	?	+	+	+	-
Anuradha y cols. 2017 (25)	+	?	+	+	+	+
Singh y cols. 2016 (26)	?	+	+	+	+	-
Kanjani y cols. 2019 (27)	?	?	+	-	+	-
Yadav y cols. 2014 (28)	+	?	+	+	+	+
Mahato y cols. 2019 (24)	-	-	+	-	+	-
Patil y cols. 2014 (29)	?	?	+	+	+	+
Verma y cols. 2022 (30)	-	-	+	+	+	-
Bohra y cols. 2021 (21)	-	-	+	+	+	-
Sudarshan y cols. 2012 (38)	?	+	+	+	-	-
Johny y cols. 2019 (23)	-	-	+	+	+	-
Rajbhoj y cols. 2021 (41)	?	?	+	?	+	+
Patil y cols. 2015 (42)	?	?	+	+	+	+
Piyush y cols. 2019 (43)	?	?	+	+	+	-
Arakeri y cols. 2020 (44)	?	?	+	+	+	+
Patil y cols. 2015 (45)	?	?	+	+	+	+

Tabla 3: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

9 DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se estudian los resultados obtenidos tras el uso de fármacos/o moléculas antioxidantes para tratar la OSMF. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de estos tratamientos frente a la OSMF sobre las variaciones de los parámetros de sensación de ardor y apertura bucal, y de manera secundaria, evaluar la eficacia comparando con diferentes tipos de fármacos/moléculas antioxidantes y comparar la eficacia de los fármacos/moléculas antioxidantes al mejorar los parámetros de protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla.

En el estudio de **Singh y cols. 2016** (26), se compara la eficacia de aloe vera sistémico y aloe vera tópico, con el grupo de inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa. La respuesta clínica del aloe vera es mayor respecto a la del grupo de los pacientes tratados con aloe vera de **Bohra y cols. 2021** (21) en todos los parámetros, sobre todo en la sensación de ardor y la apertura bucal. **Kanjani y cols. 2019** (27), comparan la aplicación de gel de aloe vera junto con fisioterapia y del Antoxid™ (Producto del Dr. Reddy's, capsula de betacaroteno) junto con fisioterapia. En los resultados se observa una mejora en todos los parámetros en los pacientes que recibieron gel de Aloe vera, sobre todo en la abertura bucal, mientras a nivel de la protrusión lingual la mejoría es moderada y a nivel de la flexibilidad de la mejilla muy poco significativa.

Los pacientes tratados en el artículo de **Sudarshan y cols. 2012** (38), han recibido 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica, igual que **Patil y cols. 2014** (29), y se comparan los resultados con el grupo tratado con cápsulas de antioxidantes. También en este caso el aloe vera muestra una mejoría significativa de la sensación de ardor y de la flexibilidad de las mejillas, sobre todo de la apertura bucal.

La mayor mejora en la sensación de ardor se consigue en el ensayo clínico de **Kanjani y cols. 2019** (27) con la aplicación de gel de aloe vera junto con

fisioterapia, y el peor resultado para este parámetro se obtiene en el artículo de **Rajbhoj y cols. 2021** (41), en el grupo tratado con gel de aloe vera (Aloe Vera 100% alivio). El tratamiento que ha dado el peor resultado a nivel de la apertura bucal y de la protrusión lingual es la mezcla de polvo de Kali Haldi (también conocido como cúrcuma caesia roxib) y gel de aloe vera de **Bohra y cols. 2021** (21). Los pacientes tratados con gel de aloe vera de 5 mg logran los mejores resultados a nivel de la apertura bucal (42,38,29), mientras los mejores resultados a nivel de la protrusión lingual se obtienen en los ensayos clínico de **Patil y cols. 2014** (29) y de **Sudarshan y cols. 2012** (38). Los pacientes tratados con gel de aloe vera en el artículo de **Sudarshan y cols. 2012** (38), tienen el peor resultado a nivel de flexibilidad de la mejilla, mientras que **Singh y cols. 2016** (26) el mejor resultado. Los mejores efectos en el tratamiento con aloe vera se dan en la apertura bucal y la protusión lingual con gel tópico de aloe vera, en comparación con los tratamientos con aloe vara junto con Kali haldi, que han demostrado tener efectos menos beneficiosos. Se ha demostrado que a nivel de la sensación de ardor, la fisioterapia mejora el tratamiento del gel de aloe vera y esto puede deberse al efecto beneficioso de la fisioterapia que complementa el tratamiento con gel de aloe vera.

En los artículos de **Rai y cols. 2019** (20), **Yadav y cols. 2014** (28) y **Piyush y cols. 2019** (43), se observa una mejora de la sensación de ardor con comprimidos de Curcumina y con la administración oral de curcumina (Turmix 300 mg, Sanat Pharmaceuticals; Bulandsheher, Uttar Pradesh, India) se obtiene una mejoría significativa de la sensación de ardor, debido por los efectos benéficos de los comprimidos Turmix.

Se obtiene un gran aumento de los niveles de la apertura bucal en los tratamientos con comprimidos de curcumina de **Rai y cols. 2019** (20) y **Piyush y cols. 2019** (43), especialmente en el ensayo clínico de **Rai y cols. 2019** (20) con un significativo aumento medio pretratamiento y postratamiento, mientras que en el artículo de **Yadav y cols. 2014** (28) el aumento de la apertura bucal es poco significativo.

A nivel de la protrusión lingual, como en el caso de la apertura bucal, los pacientes examinados por **Rai y cols. 2019** (20) han obtenido los mejores resultados, seguidos por los pacientes examinados en el artículo de **Piyush y cols. 2019** (43), mientras que entre los pacientes examinados en el artículo de **Yadav y cols. 2014** (28), la mejoría es poco significativa. Esto puede deberse al estadio de OSMF de los pacientes tratados, ya que en el artículo de **Yadav y cols. 2014** (28) se trató a pacientes con una abertura bucal menor y una peor protrusión lingual, por tanto, esto puede haber influido en el resultado final.

La flexibilidad de las mejillas en los pacientes tratados con comprimidos de curcumina, del artículo de **Piyush y cols. 2019** (43) es menor respecto a los pacientes tratados con parches mucoadhesivos de curcumina por **Chandrashekar y cols. 2021** (19).

A nivel de la sensación de ardor, se observan mayores mejoras en los pacientes de **Chandrashekar y cols. 2021**, que toman 5 mg de curcumina (19), mientras que, en la apertura bucal, el tratamiento del artículo de **Rai y cols. 2019** (20) con TURNIX TABLET (Productos Sanat Ltd., Bulandshahar, Uttar Pradesh, India), es el con el que ha aumentado en mayor proporción la apertura bucal, seguido de los pacientes tratados con parches autoadhesivos de curcumina (19).

Rai y cols. 2019 (20) obtienen los mejores resultados respecto al aumento de la protrusión lingual, pero también **Chandrashekar y cols. 2021** (19), lograron un aumento significativo de la protrusión lingual para los pacientes tratados con 5 mg de curcumina, por lo que la mejoría es notoria en ambos casos.

En el artículo de **Johny y cols. 2019** (23), no fue significativa la diferencia en la sensación de ardor entre los pacientes tratados únicamente con Lycored (Jagsonpal Pharmaceuticals company, Nueva Delhi, India). respecto a los tratados con LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa. La mayor mejoría de la sensación de ardor según la escala VAS se encuentra en el artículo de **Piyush y cols. 2019** (43), con una mayor mejoría respecto a los pacientes tratados con Lycored. A nivel de la abertura bucal, la mejor mejoría media entre pre y post tratamiento se obtiene en el artículo de **Arakeri y cols.**

2020 (44), seguido por **Beenakumary y cols. 2019** (22). El mejor resultado para el aumento de la protrusión lingual y de la flexibilidad de la mejilla se ha obtenido en el artículo de **Piyush y cols. 2019** (43). También en el artículo de **Gupta y cols. 2020** (40) se confirma que el tratamiento con Licopeno aumenta la apertura bucal y la sensación de ardor.

Los participantes del artículo de **Patil y cols. 2014** (29), han obtenido una mejoría mayor en la apertura bucal con la administración de 2 cápsulas de Oxitardo (, con respecto a los pacientes tratados en otro artículo de **Patil y cols. 2015** (45). La mejora en la sensación de ardor es significativa en los 3 artículos de **Patil y cols. (18,29,45)**, donde, pero es mayor en el artículo de **Patil y cols. 2015** (45). La protrusión lingual también ha mejorado significativamente, especialmente en el grupo tratado con capsulas de oxitardo (45), con una diferencia notable con respecto a los otros dos artículos (29,18). Por otro lado, la mejora de la flexibilidad de la mejilla, aunque disminuye no es significativo.

Entre los distintos antioxidantes, el mejor resultado a nivel de la sensación de ardor lo tienen **Mahato y cols. 2019** (24), en el tratamiento combinado de licopeno, curcumina y piperina, seguido por el tratamiento de **Kanjani y cols. 2019** (27) con gel de aloe vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia. Estas mejorías son mayores también respecto a los tratamientos con inyección de hialuronidasa + dexametasona en el artículo de **Patil y cols. 2021** (32) y de solo hialuronidasa del artículo de **Saalim y cols. 2020** (34). A pesar del conocido efecto beneficioso de los corticoides, que son uno de los tratamientos más válidos en el tratamiento de la OSMF, estos dieron resultados inferiores, y esto puede deberse a que en el artículo de **Patil y cols. 2021** (32), el tratamiento duró meno con respecto a los otros tratamientos, pero también puede ser debido al hecho de que el licopeno, la curcumina y la piperina son antioxidantes muy potentes que tuvieron un efecto sinérgico en el tratamiento de la OSMF, igual al tratamiento de **Kanjani y cols. 2019** (27) donde el gel de aloe vera tuvo un efecto sinérgico con el tratamiento con fisioterapia.

El tratamiento que dio los peores resultados para disminuir la sensación de ardor fue la curcumina en el artículo de **Patil y cols. 2022** (31) con una mejora muy no significativa, seguido por el tratamiento con Turmix Tablet (Sanat Products Ltd., Bulandshahar, Uttar Pradesh, India) de **Rai y cols. 2019** (20) y por el tratamiento con espirulina de **Anuradha y cols. 2017** (25).

A nivel de la apertura bucal el que tiene el mejor resultado fue el Oxitardo, seguido por el tratamiento con cápsulas de licopeno de **Datarkar y cols. 2020** (33) y por el tratamiento con comprimidos de Prednisolona + terapia antioxidante de **Rai y cols. 2019** (20). También los pacientes tratados con aceite de sésamo (Idhayam Oil, V.V.V. & Sons Edible Oils Ltd., Virudhunagar, India) en el artículo de **Shrivastava y cols. 2021** (36) han obtenido resultados óptimos con alto nivel de significatividad, igual que la combinación de inyección de esteroides de betametasona y hialuronidasa de **Rao y cols. 2010** (39), que, pero han obtenido menor nivel de significatividad y esto puede haberse debido por las excelentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del aceite de sésamo. Comparando los resultados también con el tratamiento con 500mg de espirulina del artículo de **Shetty y cols. 2013** (37), en el que también se han obtenido resultados prometedores.

Los peores resultados han sido obtenidos por **Bohra y cols. 2021** (21), con el tratamiento de una mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera, seguido por **Singh y cols. 2016** (26), con aloe vera sistémico y aloe vera tópico, y por **Yadav y cols. 2014** (28), con el tratamiento con Turmix 300mg. Esto puede deberse a que el Kali Haldi no muestra buenas propiedades sinérgicas con el aloe vera en el tratamiento del OSMF, y esto puede haber provocado una mejoría no significativa de la apertura bucal.

A nivel de la protrusión lingual, el mejor resultado se ha obtenido con **Rai y cols. 2019** (20), con Turmix Tablet. Mientras que el antioxidante que peor reaccionó es el tratamiento con Turmix 300mg en el ensayo clínico de **Yadav y cols. 2014** (28), con un aumento de la protrusión lingual con casi ninguna mejora, seguido por **Bohra y cols. 2021** (21), con tratamiento con mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera.

En cuanto a los diferentes tratamientos respecto a la flexibilidad de la mejilla, la mayor mejoría la muestran **Chandrashekar y cols. 2021** (19), con los pacientes tratados con 5mg de curcumina, mientras que el peor resultado se tiene en el artículo de **Kanjani y cols. 2019** (27) con gel de Aloe Vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia y seguido por Sudarshan **y cols. 2012** (38) con el tratamiento de 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica. Esto puede deberse que, a pesar de los excelentes resultados en la sensación de ardor, obtenido en el artículo de **Kanjani y cols. 2019** (27), el gel de aloe vera, aunque es un excelente antioxidante, sus propiedades no parecen ser significativas para mejorar la flexibilidad de la mejilla.

Limitaciones del presente trabajo

A lo largo de esta revisión sistemática a pesar de obtener resultados favorables en relación con los objetivos e hipótesis planteados, han existido algunas limitaciones. Una limitación importante es que, el tema sobre el que se ha investigado requiere una mayor cantidad de estudios que aborden con mayor profundidad y con una muestra de población más amplia los tratamientos con moléculas/fármacos antioxidantes para la OSMF. Otra de las limitaciones se relaciona con la variabilidad en el período de seguimiento que pueden haber condicionado los resultados en favor de un tratamiento sobre otro. Es evidente cómo el tratamiento con antioxidantes está infravalorado, en favor de otros tipos de tratamiento convencionales. Es posible que, también se vean limitados los resultados debido a una falta de un protocolo oficial y estandarizado establecido por la comunidad científica, que debería definir en manera más clara el antioxidante, o la combinación de estos, ideal para el tratamiento de la OSMF.

10 CONCLUSIÓN

Conclusiones principales:

1. Los fármacos y/o moléculas antioxidantes como (aloe vera, curcumina y licopeno) son eficaces para tratar la OSMF mejorando los parámetros de sensación de ardor y de apertura bucal.

Conclusiones secundarias:

1. El tratamiento antioxidante combinado de licopeno, curcumina y piperina y también con gel de aloe vera junto con fisioterapia puede considerarse un buen sustituto del tratamiento convencional con glucocorticoides.
2. Se confirma que, a pesar de eficacia de los distintos tipos de fármacos/moléculas antioxidantes, el licopeno puede resultar el más eficaz.
3. Los fármacos/moléculas antioxidantes como la curcumina y oxitardo muestran mejoría sobre los signos clínicos de la OSMF como la protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*. 2014 Dec 16;2(12):866-72. doi: 10.12998/wjcc.v2.i12.866. PMID: 25516862; PMCID: PMC4266835.
2. López-López J, Omaña-Cepeda C, Jané-Salas E. Precáncer y cáncer bucal [Oral precancer and cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Nov 6;145(9):404-8. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.11.014. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25638423.
3. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):582-590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29673799.
4. Shih YH, Wang TH, Shieh TM, Tseng YH. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
5. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: A global challenge. Rising incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):200–12.
6. Shen YW, Shih YH, Fuh LJ, Shieh TM. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Biomarkers, Pathogenic Mechanisms, and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):1–19.
7. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
8. Kanthi Athreya & Marin F. Xavier (2017) Antioxidants in the Treatment of Cancer, *Nutrition and Cancer*, 69:8, 1099-1104, DOI: 10.1080/01635581.2017.1362445
9. Forman, H.J., Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20, 689–709 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>

10. Handra-luca A, El A, Gavin A, Atzmon G, Lin JC, Rastogi J, et al. and Images Images International of Case Case Reports Reports and. Int J Case Reports Images Cover. 2015;6(11):661–71.
11. Saran G, Umapathy D, Misra N, Channaiah S, Singh P, Srivastava S, et al. A comparative study to evaluate the efficacy of lycopene and curcumin in oral submucous fibrosis patients: A randomized clinical trial. Indian J Dent Res. 2018;29(3):303–12.
12. Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis – a clinical study. J Oral Pathol Med. 2017;46(1):50–5.
13. Sudarshan R, Annigeri RG, Vijayabala SS. Aloe vera in the treatment for oral submucous fibrosis - a preliminary study. J Oral Pathol Med. 2012;41(10):755–61.
14. Rai A, Kaur M, Gombra V, Hasan S, Kumar N. Comparative evaluation of curcumin and antioxidants in the management of oral submucous fibrosis. J Investig Clin Dent. 2019;10(4):e12464.
15. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews BMJ 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
16. Pérez-López D, Varela-Centelles P, García-Pola MJ, Castelo-Baz P, García-Caballero L, Seoane-Romero JM. Oral mucosal peeling related to dentifrices and mouthwashes: A systematic review. Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2019;24(4):e452–60.
17. Chandran, Kana Veettil Aiswarya; Abhinethra, Mariyappa Shantha¹; Deepak, Timmasandra Ashwathappa¹; Choudary, Amirneni Sailaja¹; Upasana, Lingaiah¹. Effectiveness of Omega-3 Fatty Acids and Spirulina as an Adjuvant Antioxidant to Corticosteroid in the Treatment of Oral Submucous Fibrosis – A Comparative Study. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology 34(2):p 150-155, Apr–Jun 2022. | DOI: 10.4103/jjaomr.jjaomr_212_21
18. Patil SR, Yadav N, Al-Zoubi IA, Maragathavalli G, Sghaireen MG, Gudipaneni RK, et al. Comparative study of the efficacy of newer antioxidants lycopene and oxtard in the treatment of oral submucous fibrosis. Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr 2018;18.

19. Chandrashekar A, Annigeri RG, VA U, Thimmasetty J. A clinicobiochemical evaluation of curcumin as gel and as buccal mucoadhesive patches in the management of oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;131(4):428-434.
20. Rai A, Kaur M, Gombra V, Hasan S, Kumar N. Comparative evaluation of curcumin and antioxidants in the management of oral submucous fibrosis. *J Investig Clin Dent* 2019;10(4):e12464.
21. Bohra A, Maheswari TNU, Harsh A, Garg A. Black Turmeric and Aloe Vera in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Prospective Clinical Study. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(12):3941-3947.
22. Beenakumary TP, Anju Gopinathan T, Varghese M, Raghavan R, Muhammed Najeer VM, Pius A. Evaluation of therapeutic efficacy of different treatment modalities in Oral Submucous Fibrosis: A comparative study. *J Contemp Dental Pract* 2019;20(3):390-394
23. Johny J, Bhagvandas S, Mohan S, Punathil S, Moyin S, Bhaskaran M. Comparison of efficacy of lycopene and lycopene-hyaluronidase combination in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Pharm Bioallied Sci* 2019;11(6):S260-S264.
24. Mahato B, Prodhan C, Mandal S, Dutta A, Kumar P, Deb T, et al. Evaluation of efficacy of curcumin along with lycopene and piperine in the management of oral submucous fibrosis. *Contemp Clin Dent* 2019;10(3):531-541.
25. Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis – a clinical study. *J Oral Pathol Med* 2017;46(1):50-55.
26. Singh N, Hebbale M, Mhapuskar A, Nisa SU, Thopte S, Singh S. Effectiveness of aloe vera and antioxidant along with physiotherapy in the management of oral submucous fibrosis. *J Contemp Dental Pract* 2016;17(1):78-84.
27. Kanjani V, Annigeri R, Revanappa M, Rani A. Efficacy of spirulina along with different physiotherapeutic modalities in the management of oral submucous fibrosis. *Ann Maxillofac Surg* 2019;9(1):23-27.
28. Yadav M, Aravinda K, Saxena VS, Srinivas K, Ratnakar P, Gupta J, Sachdev AS, Shivhare P. Comparison of curcumin with intralesional

- steroid injections in Oral Submucous Fibrosis - A randomized, open-label interventional study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 Sep-Dec;4(3):169-73. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.11.003. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25737939; PMCID: PMC4306996.
29. Patil S, Halgatti V, Maheshwari S, Santosh BS. Comparative study of the efficacy of herbal antioxidants oxitard and aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Clin Exp Dent* 2014;6(3):e265-e270.
 30. Verma PK, Rana AK, Tripathi S, Kumar S, Upadhyay D. Evaluation of Clinical Profile and Various Treatment Modalities in Oral Sub Mucous Fibrosis in North India: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74:6313-6320.
 31. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Rao KA, AlAnazi HM, Alshammari WF. Efficacy of hyaluronidase and dexamethasone intralesional injections in the management of oral submucous fibrosis. *J Pharm Negat Results* 2022;13:3495-3501.
 32. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Agrawal R, Khandelwal S, Hattori T, et al. Assessment of maximum bite force in pre-treatment and post treatment patients of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. *J Hard Tissue Biol* 2021;30(2):211-216.
 33. Datarkar A, Akare A, Tayal S. Efficacy of Prednisolone Mouthwash in Management of Grade III Oral Submucous Fibrosis: A Newer Drug Regimen. *J Maxillofac Oral Surg* 2020;19(4):532-538.
 34. Saalim M, Sansare K, Ali IK, Sonawane H, Singla N, Vanga K, et al. Efficacy of betamethasone, hyaluronidase and its combination on mouth opening, burning sensation and QOL in patients with OSF. *J Oral Biol Craniofac Res* 2020;10(4):492-497.
 35. Sharifi-Rad J, Silva NCC, Jantwal A, Bhatt ID, Sharopov F, Cho WC, et al. Therapeutic potential of allicin-rich garlic preparations: Emphasis on clinical evidence toward upcoming drugs formulation. *Appl Sci* 2019;9(24).
 36. Shrivastava S, Gurumurthy S, Doni B, Agrawal R, Patil SR, Ismail HS, et al. Efficacy of oil pulling in the management of oral submucous fibrosis: A preliminary study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2021;21.
 37. Shetty P, Shenai P, Chatra L, Rao PK. Efficacy of spirulina as an antioxidant adjuvant to corticosteroid injection in management of oral

- submucous fibrosis. *Indian J Dent Res* 2013;24(3):347-350.
38. Sudarshan R, Annigeri RG, Vijayabala GS. Aloe vera in the treatment for oral submucous fibrosis - a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 2012;41(10):755-761.
39. Rao PK. Efficacy of alpha lipoic acid in adjunct with intralesional steroids and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):508-510.
40. Gupta A, Kumar S, Srivastava P, Rathi VC, Saxena S, Aggarwal A. Effect of trans retinoic acid on patients with oral submucous fibrosis-randomized single-blind monocentric study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2021;25(3):411-416.
41. Rajbhoj AN, Kulkarni TM, Shete A, Shete M, Gore R, Sapkal R. A Comparative Study to Evaluate Efficacy of Curcumin and Aloe Vera Gel along with Oral Physiotherapy in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(Supplement 1):107-112.
42. Patil S, Al-Zarea BK, Maheshwari S, Sahu R. Comparative evaluation of natural antioxidants spirulina and aloe vera for the treatment of oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5(1):11-15.
43. Piyush P, Mahajan A, Singh K, Ghosh S, Gupta S. Comparison of therapeutic response of lycopene and curcumin in oral submucous fibrosis: A randomized controlled trial. *Oral Dis* 2019;25(1):73-79.
44. Arakeri G, Patil S, Maddur N, Rao Us V, Subash A, Patil S, Gao S, Brennan PA. Long-term effectiveness of lycopene in the management of oral submucous fibrosis (OSMF): A 3-years follow-up study. *J Oral Pathol Med*. 2020 Sep;49(8):803-808. doi: 10.1111/jop.13085. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32652683.
45. Patil S, Santosh BS, Maheshwari S, Deoghare A, Chhugani S, Rajesh PR. Efficacy of oxitard capsules in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther*. 2015 Apr-Jun;11(2):291-4. doi: 10.4103/0973-1482.136023. PMID: 26148587.
46. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane

Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217; PMCID: PMC3196245.

ANEXO I.

	Sensación de ardor (VAS)	Apertura Bucal (mm)	Protrusión Lingual (mm)	Flexibilidad de la mejilla (mm)
Chandrashekar y cols. 2021 (19)	Grupo A: Pre: 6.47 Post: 0 Grupo B: Pre: 5.45 Post: 0	Grupo A: Pre: 29.55 Post: 35 Grupo B: Pre: 28.45 Post: 34.45	Grupo A: Pre: 43.45 Post: 48.5 Grupo B: Pre: 46 Post: 49.45	Grupo A: Pre: 5.1 Post: 7.75 Grupo B: Pre: 5.5 Post: 8.16
Rai y cols. 2019 (20)		Grupo A: Pre: 6.62 (2.90) Post: 1.9 (1.68) Grupo B: Pre: 5.3 (2.32) Post: 1.4 (1.06) Grupo C: Pre: 4.25 (2.82) Post: 0.43 (0.90)	Grupo A: Pre: 21.08 (6.43) Post: 27 (7.98) Grupo B: Pre: 26.85 (8.73) Post: 34.4 (7.28) Grupo C: Pre: 26.8 (8.74) Post: 36.05 (9.29)	
Bohra y cols. 2021 (21)	Grupo A: Pre: 6.09 +/-1.34 Post: 1.39+/-0.51 Grupo B: Pre: 6.29+/-1.34 Post: 1.23+/-1.05	Grupo A: Pre: 2.1+/-0.42 Post: 2.22+/-0.49 Grupo B: Pre: 2.58+/-0.73 Post: 3.22+/-0.56	Grupo A: Pre: 3.66+/-0.62 Post: 3.87+/-0.62 Grupo B: Pre: 2.52+/-0.53 Post: 3.11+/-0.32	Grupo A: Pre: 0.12+/-0.04 Post: 0.44+/-0.03 Grupo B: Pre: 0.21+/-0.05 Post: 0.54+/-0.11
Beenakumary y cols. 2019 (22)		Grupo A: Pre: 19.19 ± 1.80 Post: 23.88 ± 0.66 Grupo B: Pre: 19.22 ± 1.89 Post: 25.12 ± 0.91 Grupo C: Pre: 20.10 ± 0.66 Post: 26.43 ± 0.22		
Johny y cols. 2019 (23)	Grupo A: 2.7692 ± 0.83 Grupo B: 3.3846 ± 0.96 Grupo C: 0.0769 ± 0.86	Grupo A: 2.6154 ± 0.83 Grupo B: 3.3846 ± 1.04 Grupo C: 1.2308 ± 1.09		
Mahato y cols. 2019 (24)	Grupo A: Pre: 8.7±0.48 Post: 0.28±0.38 Grupo B: Pre: 8.1±0.88 Post: 0.37±0.43 Grupo C: Pre: 7.4±0.84 Post: 0.46±0.46 Grupo D: Pre: 7.6±0.97 Post: 0.46±0.46	Grupo A: Pre: 38.93±3.75 Post: 43.37±4.67 Grupo B: Pre: 32.38±1.65 Post: 36.5±1.99 Grupo C: Pre: 24.67±2.55 Post: 28.05±2.77 Grupo D: Pre: 12.86±4.16 Post: 15.38±4.27	Grupo A: Pre: 28.3±9.15 Post: 31.4±10.68 Grupo B: Pre: 34.4±2.68 Post: 37.6±2.68 Grupo C: Pre: 29.5±5.15 Post: 32±4.99 Grupo D: Pre: 21.3±2.49 Post: 23.5±2.27	Grupo A: Pre: 6.5±1.43 Post: 7±1.41 Grupo B: Pre: 5.7±1.34 Post: 6.2±1.67 Grupo C: Pre: 4.97±0.91 Post: 5.65±1.2 Grupo D: Pre: 5.3±1.25 Post: 6.09±1.11
Anuradha y cols. 2017 (25)	Grupo A: Pre: 6.4±2.3 Post: 2.6±1.7 Grupo B: Pre: 6.7±2.5 Post: 2.0±1.7 Grupo C: Pre: 6.1±2.1 Post: 1.1±1.2	Grupo A: Pre: 25.5±4.9 Post: 28.8±5.1 Grupo B: Pre: 32.0±6.9 Post: 37.0±7.0 Grupo C: Pre: 35.5±5.5 Post: 43.6±5.7	Grupo A: Pre: 34.8±7.9 Post: 37.2±8.0 Grupo B: Pre: 45.4±8.5 Post: 49.4±8.5 Grupo C: Pre: 44.4±9.9 Post: 50.3±9.8	Grupo A: Pre: 1.8±0.5 Post: 2.6±0.7 Grupo B: Pre: 2.2±0.5 Post: 3.4±0.6 Grupo C: Pre: 2.4±0.4 Post: 3.9±0.3
Singh y cols. 2016 (26)	Grupo A: Pre: 7.40 ± 1.35 Post: 1.48 ± 0.51 Grupo B: Pre: 7.58 ± 1.24 Post: 1.85 ± 1.05	Grupo A: Pre: 2.9 ± 0.57 Post: 3.42 ± 0.50 Grupo B: Pre: 2.57 ± 0.63 Post: 3.11 ± 0.56	Grupo A: Pre: 0.16 ± 0.08 Post: 0.43 ± 0.05 Grupo B: Pre: 0.29 ± 0.07 Post: 0.53 ± 0.1	Grupo A: Pre: 3.22 ± 0.67 Post: 3.77 ± 0.61 Grupo B: Pre: 2.79 ± 0.64 Post: 3.21 ± 0.61
Kanjani y cols. 2019 (27)	Grupo A: Pre: 7.21 ± 1.27 Post: 0.53 ± 0.49 Grupo B:	Grupo A: Pre: 30.4 ± 4.5 Post: 33.1 ± 4.4 Grupo B:	Grupo A: Pre: 42.9 ± 7.3 Post: 44.6 ± 7.6 Grupo B:	Grupo A: Pre: 0.097 ± 0.04 Post: 0.19 ± 0.17 Grupo B:

	Pre: 6.83 ± 1.29 Post: 2.06 ± 1.16	Pre: 29.9 ± 3.3 Post: 31.4 ± 3.4	Pre: 43.8 ± 3.6 Post: 44.7 ± 3.6	Pre: 0.098 ± 0.04 Post: 0.18 ± 0.16
Yadav y cols. 2014 (28)	Grupo A: Pre: 22.4 ± 8.7 Post: 15.6 ± 11.2 Grupo B: Pre: 63.5 ± 24.7 Post: 0 ± 0	Grupo A: Pre: 0.58 ± 0.79 Post: 1.5 ± 1 Grupo B: Pre: 0 ± 0 Post: 0.82 ± 1.1	Grupo A: Pre: 1.52 ± 1.38 Post: 0.9 ± 0.9 Grupo B: Pre: 0.11 ± 0.5 Post: 0.23 ± 0.66	
Patil y cols. 2014 (29)		Grupo A: Pre: 19.1 ± 2.4 Post: 31.5 ± 2.9 Grupo B: Pre: 17.7 ± 2.2 Post: 22.1 ± 1.9	Grupo A: Pre: 10.1 ± 1.4 Post: 24.5 ± 2.5 Grupo B: Pre: 9.2 ± 2.0 Post: 16.1 ± 2.2	
Sudarshan y cols. 2012 (38)	Grupo A Pre: 73.0 ± 12.5 Post: 15.0 ± 23.2 Grupo B: Pre: 55.5 ± 17.1 Post: 19.0 ± 17.3	Grupo A: Pre: 25.8 ± 5.9 Post: 30.9 ± 6.6 Grupo B: Pre: 27.5 ± 4.2 Post: 29.8 ± 5.4	Grupo A: Pre: 35.2 ± 11.3 Post: 38.3 ± 11.1 Grupo B: Pre: 40.0 ± 11.2 Post: 41.7 ± 11.8	Grupo A: Pre: 0.12 ± 0.04 Post: 0.18 ± 0.06 Grupo B: Pre: 0.14 ± 0.05 Post: 0.14 ± 0.05
Rajbhoj y cols. 2021 (41),	Grupo A: Pre: 7.5 ± 1.548 Post: 4.433 ± 1.813 Grupo B: Pre: 7.333 ± 1.470 Post: 2.833 ± 1.663	Grupo A: Pre: 30.5 ± 6.301 Post: 32.23 ± 6.25 Grupo B: Pre: 31.500 ± 6.740 Post: 32.867 ± 6.663		
Patil y cols. 2015 (42)		Grupo A: Pre: 19.9 ± 2.1 Post: 25.8 ± 2.5 Grupo B: Pre: 19.1 ± 2.7 Post: 23.9 ± 1.9		
Arakeri y cols. 2020 (44)	Grupo A: Pre: 70.51 ± 3.11 Post: 11.17 ± 2.16 Grupo B: Pre: 70.10 ± 2.41 Post: 70.12 ± 4.11	Grupo A: Pre: 23.86 ± 2.33 Post: 36.17 ± 2.16 Grupo B: Pre: 24.18 ± 1.66 Post: 26.81 ± 8.27		
Piyush y cols. 2019 (43)	Grupo A: Pre: 6.03 ± 3.1 Post: 1.17 ± 1.2 Grupo B: Pre: 6.80 ± 2.2 Post: 1.77 ± 1.5 Grupo C: Pre: 5.80 ± 2.4 Post: 4.23 ± 2.2	Grupo A: Pre: 25.40 ± 7.2 Post: 29.35 ± 8.8 Grupo B: Pre: 24.43 ± 6.6 Post: 28.57 ± 7.2 Grupo C: Pre: 28.97 ± 9.7 Post: 30.37 ± 10.7	Grupo A: Pre: 25.27 ± 10.1 Post: 30.27 ± 8.3 Grupo B: Pre: 26.63 ± 7.3 Post: 29.10 ± 7.2 Grupo C: Pre: 28.30 ± 8.4 Post: 30.60 ± 7.8	Grupo A: Pre: 1.57 ± 0.85 Post: 1.93 ± 1.1 Grupo B: Pre: 1.4 ± 0.93 Post: 2.07 ± 1.2 Grupo C: Pre: 1.73 ± 0.91 Post: 1.77 ± 0.98
Patil y cols. 2015 (45)		Grupo A: Pre: 19.1 ± 2.4 Post: 31.5 ± 2.9 Grupo B: Pre: 20.1 ± 2.1 Post: 23.1 ± 1.9	Grupo A: Pre: 10.1 ± 1.4 Post: 24.5 ± 2.5 Grupo B: Pre: 9.3 ± 2.2 Post: 22.1 ± 1.8	

Tabla 4. Resultados descriptivos de sensación de ardor, apertura bucal, protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla (pre = pretratamiento y post= postratamiento)

TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS Y/O MOLÉCULAS ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON FIBROSIS ORAL SUBMUCOSA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Martín Pérez-Leal, Federico Lanciano

Universidad Europea de Valencia, Faculty of Health Sciences, Department of Dentistry, Valencia, España

Resumen

Introducción: La fibrosis submucosa oral (OSMF) es una lesión precancerosa oral común en los países asiáticos. Se utilizan determinados sistemas de clasificación para el diagnóstico del OSMF. Los objetivos de los tratamientos clínicos son aliviar la sintomatología y mejorar la apertura bucal para elevar la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que el tratamiento con antioxidantes puede provocar la regresión de las lesiones.

Materiales y métodos: El presente estudio se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La búsqueda se realiza en tres bases de datos científicas: Pubmed, Web of Science y Scopus. Los algoritmos de búsqueda empleados son: "Antioxidant treatment", "Burning sensation", "Mouth opening". La valoración de la calidad de los estudios clínicos controlados se evaluó mediante la guía Cochrane.

Resultados: En la presente revisión sistemática se incluyen 19 ensayos clínicos en humanos. En todos los estudios incluidos se logra el objetivo propuesto, donde se evalúa la eficacia de los antioxidantes en la sensación de ardor, apertura bucal, protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla.

Discusión: El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de diversos tratamientos para la OSMF (fibrosis oral submucosa) en relación con la reducción de la sensación de ardor y la mejora de la apertura bucal. Además, se buscó comparar la eficacia de diferentes tipos de fármacos o moléculas antioxidantes y analizar su efectividad en la mejora de la protrusión lingual y la flexibilidad de la mejilla.

Conclusión: En función de los estudios analizados se puede decir que las terapias con antioxidantes son un tratamiento óptimo contra la OSMF, incluso comparados con varios tipos de tratamiento diferentes. Así mismo, se destaca la necesidad de más estudios y la estandarización de protocolos clínicos.

Palabras Clave: Lesiones orales premalignas, OSMF, Tratamiento antioxidante, Sensación de ardor, Apertura de boca.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones precancerosas orales son aquellas presentaciones clínicas de la mucosa oral que pueden tener un potencial maligno para transformarse en cáncer y están conocidas como "trastornos potencialmente malignos" (1).

La Fibrosis Submucosa Oral (OSMF), es una lesión precancerosa oral común en los países asiáticos, especialmente en zonas con una cultura de masticación de nueces de betel. Se trata de una enfermedad crónica que produce cicatrices, fibrosis tisular y lesiones precancerosas (2). La OSMF es posiblemente el trastorno de la mucosa oral más común entre los masticadores habituales de nuez de areca en sus diferentes formas (3).

La predisposición genética a los efectos de las sustancias tóxicas desempeña un papel importante en el desarrollo de la OSMF (4).

Los objetivos de los tratamientos clínicos son aliviar los síntomas molestos y mejorar la apertura bucal para elevar la calidad de vida de los pacientes. Los métodos actuales de tratamiento de la OSMF son variables ya que no existe un protocolo de tratamiento estandarizado.

Los antioxidantes son compuestos utilizados por los organismos aeróbicos para protegerse del estrés oxidativo, inducido por los radicales libres y las especies activas de oxígeno. Se utilizan principalmente en el tratamiento de las lesiones orales premalignas y en la prevención de la recidiva de la lesión inicial tratada (5).

El licopeno es un potente e importante antioxidante que tiene una capacidad de neutralizar el oxígeno dos veces mayor que la del betacaroteno. Es un fármaco seguro, fiable y que se utiliza como tratamiento de primera línea en el tratamiento inicial de la OSMF (5).

El aloe vera, debido a su alta concentración en antioxidantes, ayuda a neutralizar los radicales libres. La Curcumina, se trata de un fenol vegetal ampliamente utilizado como especia (curry) y agente colorante de alimentos. Los estudios in vivo e in vitro han demostrado que puede prevenir el inicio del daño en el ADN y está implicado en mecanismos antipromoción como la apoptosis (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (7). El estudio se registró en PROSPERO con el número de registro CRD42023428709.

Se utilizaron las bases de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de artículos sobre tratamientos con antioxidantes en pacientes con OSMF, con el fin de identificar de la pregunta PICO que respondiese a la siguiente pregunta (8):

¿Los tratamientos antioxidantes puede ser eficaces en pacientes con Fibrosis Oral Submucosa reduciendo la sensación de ardor y mejorando la apertura bucal? P (población): Pacientes con Fibrosis Oral Submucosa (OSMF), I (intervención): Tratamiento con fármacos/moléculas antioxidantes. C (comparación): Comparándolo frente a otros tratamientos o frente a grupos control, si los hubiere. O (resultados): Eficacia del tratamiento a través de los parámetros: O1. Sensación de ardor, O2. Apertura bucal, O3. Protrusión Lingual y Flexibilidad de la Mejilla.

Para la realización del presente estudio se analizaron artículos científicos publicados en bases de datos científicas. La tipología de estudios elegidos para realizar esta revisión sistemática fueron solo estudios clínicos en humanos. El idioma de las publicaciones debían ser inglés o español y deberán estar publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2022. Además, se tendrán en cuenta los siguientes criterios: Tipo de estudio: Ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivo y retrospectivo, ensayos clínicos aleatorizados controlados. Tipo de paciente: Los pacientes de interés fueron, pacientes con Fibrosis Submucosa Oral (OSMF). El número mínimo de participantes fue ≥ 5 pacientes. Tipo de intervención: Tratamiento con moléculas/fármacos y/o sustancias antioxidantes, sobre todo Aloe vera, Curcumina y Licopeno. Tipo de control: Pacientes con OSMF que han sido tratados con otras terapias de la OSMF o con placebo. Tipo de variables de resultados: Estudios que proporcionaran datos sobre la eficacia del tratamiento antioxidante en relación con la sensación de quemazón/escozor en la boca, la disminución de apertura bucal y/o para evaluar la eficacia del tratamiento con la inspección visual y palpatoria de la cavidad oral, entre otras. Se excluyeron revisiones bibliográficas, sistemáticas o metaanálisis, estudios *in vitro* y en animales, así como informes de expertos. Fueron excluidos los estudios que tenían poca claridad sobre los datos de información y/o que necesitaban más aclaraciones.

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas en la identificación de la pregunta PICO (PubMed, Scopus y Web of Science). Las palabras clave utilizadas serán, "oral submucosis fibrosis", "Antioxidant treatment", "Burning sensation", "Mouth opening", pero como en muchos artículos se utiliza la abreviatura OSMF, las palabras clave serán: ("oral submucous fibrosis" OR OSMF), "Antioxidant treatment", "Burning sensation", "Mouth opening". Las palabras clave fueron combinadas con los operadores AND, OR, NOT, para obtener los mejores resultados de búsqueda.

Para la selección de los artículos, inicialmente se han seleccionados los artículos según el título y según la tipología de estudio. Después de esta primera selección, se realizó el cribado a través de la lectura de los resúmenes, y una vez incluidos se empezó a analizar cada artículo completo, según el tipo de antioxidante utilizado, para el tratamiento de la OSMF y el número de personas con OSMF tratadas.

Para la evaluación del riesgo de sesgo se siguió una valoración por dos revisores con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos, basándose en el rigor, la credibilidad y la relevancia de los estudios.

La valoración de la calidad de los estudios clínicos controlados se evaluó mediante la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>), las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo) (35).

RESULTADOS

De los 19 artículos incluidos en la presente revisión, todos los artículos describían el aumento de la apertura bucal (9-27), 17 la sensación de ardor (10-19,21-27), 16 la protrusión lingual (9-21,22,25,27) y 8 artículos la flexibilidad en las mejillas (10,13,15-18,22,25).

De estos artículos, 17 fueron ensayos clínicos prospectivos (9,10,12-19,21-27), 1 ensayo aleatorizado monocéntrico de grupo paralelos (11), 1 estudio prospectivo, aleatorizado y ciego (20). Se trataron un total de 1721 pacientes.

Patil y cols. 2018 (9), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 120 participantes de 31.6 ± 12.7 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde se le administraron a los pacientes 2 cápsulas de oxitartado dos veces al día y el grupo B, donde se le administraron 8 mg de licopeno en 2 dosis divididas de 4 mg durante 3 meses. En los resultados, a nivel clínico las mejoras clínicas en la apertura bucal y la protrusión lingual fueron significativas en el grupo A.

Chandrashekar y cols. 2021 (10), en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 30.17 ± 7.71 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde se le administraron a los pacientes 5mg de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas y el grupo B, donde se le administraron a los pacientes, parche mucoadhesivo de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas. En los resultados se observó una reducción total de la sensación de ardor en los 40 pacientes al cabo de 4 semanas y la apertura bucal mejoró en los dos grupos.

Rai y cols. 2019 (11), en este ensayo aleatorizado monocéntrico de grupos paralelos, se seleccionaron un total de 119 participantes de 33.43 ± 8.55 años. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, a los que se prescribió un antioxidante (Cápsula S M Fibro; WARREN NXGEN DIVISION, Indoco Remedies Limited) dos veces al día durante 12 semanas. El grupo B, a los que se le administró Turmix Tablet (comprimido que contenía 300 mg de curcumina y 5 mg de piperina) 3 veces al día durante 12 semanas. El grupo C, a los que se recetó

Turmix Tablet, 3 veces al día durante 12 semanas junto con Turmix Colutorio (Sanat Products) 2 veces al día durante 12 semanas. En los resultados se observó una mejoría significativa en la apertura bucal, la sensación de ardor y la protrusión lingual en todos los grupos.

Bohra y cols. 2021 (12), en este estudio clínico prospectivo, se seleccionaron un total de 42 participantes de 29.2 ± 5.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, donde los 21 pacientes fueron tratados con una mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera en igual proporción 3 veces al día durante 3 meses y el grupo B, donde los 21 pacientes fueron tratados con inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes orales durante 3 meses. En los resultados se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas al cabo de 3 meses de duración en ambos grupos, pero a nivel sintomático, la mejoría fue más evidente en el grupo A.

Beenakumary y cols. 2019 (13), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 60 participantes de 28.32 ± 6.69 años para los hombres y 40.12 ± 5.16 años para las mujeres. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, donde se administró una cápsula de licopeno de 2 mg al día dos veces al día por vía oral durante 3 meses. El grupo B, donde se administró una cápsula de licopeno e inyección de dexametasona, 2 mg al día durante 3 meses e inyección intralesional de 0,5 ml de anestesia local con 2 ml de dexametasona dos veces por semana. El grupo C: donde se hizo inyección de dexametasona y hialuronidasa Inyección intralesional de 0,5 ml de anestesia local con 2 ml de dexametasona dos veces por semana. En los resultados, la reducción máxima del dolor fue en el grupo C. En el grupo C, la apertura bucal había mejorado más en el grupo C, seguido del grupo B y el grupo A respectivamente.

Johny y cols. 2019 (14), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 45 participantes. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, en el grupo A, los pacientes recibieron Lycored 16 mg diarios en dos dosis divididas por igual durante 3 meses. En el grupo B, los pacientes recibieron LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa de 1500 UI dos veces por semana durante 3 meses. En el grupo C: los pacientes recibieron cápsulas de placebo durante 3 meses. En los resultados hubo un cambio más significativo en la apertura de la boca y la sensación de ardor en el grupo A y B que en el grupo placebo.

Mahato y cols. 2019 (15) en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 34.75 ± 11.53 años. Estos participantes fueron divididos en cuatro grupos según la distancia interincisal; en el grupo A, con distancia interincisal >35 mm, el grupo B, con distancia interincisal entre 30,1 y 35 mm, el grupo C, con distancia interincisal entre 20 y 30 mm y el grupo D, con distancia interincisal <20 mm. En los resultados se observó una mejora muy significativa en la reducción de la sensación de ardor tras el tratamiento y en el aumento de la abertura bucal.

También se observó una mejora significativa en el aumento de protrusión lingual y en la flexibilidad de la mucosa.

Anuradha y cols. 2017 (16) en este estudio clínico, se seleccionaron un total de 45 participantes entre 19-70 años. A todos los pacientes se les administró espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, el grupo A, donde se les indicó a los participantes que realizaran ejercicios isométricos con la boca durante 20 minutos, dos veces al día y el grupo B y grupo C, donde se les indicó a los participantes de realizar ejercicios con un tornillo cónico roscado y un dispositivo de estiramiento bucal (MSD), respectivamente, diez veces bilateralmente dos veces al día. En los resultados hubo una reducción altamente significativa de la sensación de ardor en los tres grupos. La mejora de la apertura bucal, protrusión lingual y flexibilidad de las mejillas fue muy significativa en los tres grupos.

Singh y cols. 2016 (17), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 74 participantes entre 32.7 ± 10.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, los pacientes fueron tratados con aloe vera sistémico y aloe vera tópico durante 3 meses. En el grupo B, los pacientes fueron tratados con inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes durante 3 meses. En los resultados ambos grupos mostraron mejoras estadísticamente significativas en todos los parámetros del estudio al final del periodo de estudio.

Kanjani y cols. 2019 (18) en este estudio comparativo, se seleccionaron un total de 40 participantes de 32.5 años de media. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, fueron tratados aplicando gel de Aloe Vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia. En el grupo B, los 20 pacientes con OSMF fueron tratados tomando Antoxid junto con fisioterapia. En los resultados se observó una mejora en todos los parámetros en los individuos que recibieron gel de Aloe vera en comparación con los antioxidantes.

Yadav y cols. 2014 (19), en este estudio de intervención, aleatorizado y abierto, se seleccionaron un total de 40 participantes de 39.35 ± 12.3 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, el grupo A, fue tratado con una inyección intralesional semanal de 4 mg de Dexametasona y 1500 U.I. de Hialuronidasa, al día durante 3 meses. El grupo B, fue tratado a través de la administración oral de dos comprimidos de curcumina (Turmix 300 mg) al día durante 3 meses. En los resultados la sensación de quemazón mejoró en ambos grupos desde las fases iniciales hasta las finales. Se observó una resolución completa de la sensación de ardor con Túrmix. La apertura bucal aumentó en ambos grupos, con resultados significativos al final del primer mes. La protrusión lingual mostró una mayor recuperación al final del primer mes en el grupo A en comparación con el grupo B.

Patil y cols. 2014 (20), en este estudio prospectivo, aleatorizado y ciego, se seleccionaron un total de 120 participantes de 31.6 ± 12.7 años. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A, a los participantes se le administraron 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día. En el grupo B, se le administró 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día. En los resultados la mejoría clínica en la apertura bucal y la protrusión lingual fue significativa en el grupo A. Los síntomas subjetivos de dolor asociado a la lesión, dificultad para tragar y para hablar también mejoraron significativamente en el grupo A. La mejoría en la sensación de ardor no fue estadísticamente significativa entre los 2 grupos.

Verma y cols. 2022 (21), en este estudio prospectivo randomizado, se seleccionaron un total de 210 participantes. Estos participantes fueron divididos en tres grupos, en el grupo A, los pacientes recibieron Hialuronidasa/Dexametasona intralesional durante 6 semanas. Los pacientes del grupo B recibieron comprimidos de Pentoxifilina 400 mg TDS. Los pacientes del grupo C recibieron hidrocloreuro de Eprisona. A los tres grupos se les administró Licopeno 10.000 mcg durante un periodo de 6 semanas. En los resultados se observó una mejora en todos los parámetros en todos los grupos.

Sudarshan y cols. 2012 (22), en este estudio clínico paralelo aleatorizado, se seleccionaron un total de 20 participantes. En el grupo A recibieron 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses, en el grupo B recibieron cápsulas antioxidantes dos veces al día durante 3 meses. El aloe vera respondió mejor en todos los parámetros evaluados y mostró una reducción estadísticamente significativa de la sensación de ardor, una mejora de la apertura bucal y de la flexibilidad de las mejillas al compararlo con el grupo antioxidante.

Rajbhoj y cols. 2021 (23), en este ensayo con diseño de grupo paralelos, se seleccionaron un total de 60 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, al primer un grupo se le administró gel de curcumina (Curenex) y al otro grupo gel de aloe vera (Aloe Vera 100% relief) y se pidió a cada grupo que realizara los mismos ejercicios de fisioterapia oral de forma complementaria. Se realizó un seguimiento durante 6 semanas. En los resultados hubo una mejoría en todos los parámetros, pero el gel de Aloe Vera mostró una mejoría mayor que el gel de curcumina en la sensación de ardor después de 6 semanas de tratamiento.

Patil y cols. 2015 (24), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 42 participantes. Al grupo A se le administraron 500 mg de espirulina en 2 dosis divididas durante 3 meses y al grupo B, 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses. En los resultados, los pacientes del grupo A mostraron una mejoría clínica significativa en la apertura bucal. Sin embargo, no hubo mejoría significativa entre los 2 grupos.

Piyush y cols. 2019 (25), en este ensayo clínico aleatorizado, se seleccionaron un total de 90 participantes. Los pacientes del grupo A recibieron comprimidos de curcumina (300 mg) dos

veces al día, los del grupo B recibieron cápsulas de licopeno (8 mg) dos veces al día y los del grupo C cápsulas de placebo una vez al día durante un periodo de seis meses. En los resultados, se observó una mejora estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento con curcumina y licopeno en comparación con el placebo. Sin embargo, se observó que la eficacia terapéutica de la curcumina y el licopeno era casi igual en los pacientes con OSMF.

Arakeri y cols. 2020 (26), en este estudio clínico prospectivo, se seleccionaron un total de 400 participantes. Estos participantes fueron divididos en dos grupos, en el grupo A se le administró 8 mg de licopeno (Lycored™, Jagsonpal Pharmaceuticals) en dos dosis divididas en 4 mg al día durante 3 meses y en el grupo B recibieron cápsulas de placebo durante 3 meses. En los resultados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sensación de ardor y en la abertura bucal entre el grupo A y B, mostrando en el licopeno mejores resultados.

Patil y cols. 2015 (27), en este estudio prospectivo, se seleccionaron un total de 120 participantes. En el grupo A se le administraron 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día y al grupo B se le administraron comprimidos de placebo dos veces al día, durante 3 meses. En los resultados, se observó mejoras clínicas significativas en la apertura bucal y la protrusión lingual en el grupo A y también se observó una disminución de leve a moderada del tamaño de la lesión.

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se estudian los resultados obtenidos tras el uso de fármacos/o moléculas antioxidantes para tratar la OSMF. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de estos tratamientos frente a la OSMF sobre las variaciones de los parámetros de sensación de ardor y apertura bucal, y de manera secundaria, evaluar la eficacia comparando con diferentes tipos de fármacos/moléculas antioxidantes y comparar la eficacia de los fármacos/moléculas antioxidantes al mejorar los parámetros de protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla.

En el tratamiento con aloe vera, la mayor mejora en la sensación de ardor se consigue en el ensayo clínico de Kanjani y cols. 2019 (18) con la aplicación de gel de aloe vera junto con fisioterapia, y el peor resultado para este parámetro se obtiene en el artículo de Rajbhoj y cols. 2021 (23), en el grupo tratado con gel de aloe vera (Aloe Vera 100% alivio). El tratamiento que ha dado el peor resultado a nivel de la apertura bucal y de la protrusión lingual es la mezcla de polvo de Kali Haldi (también conocido como cúrcuma caesia roxib) y gel de aloe vera de Bohra y cols. 2021 (13). Los pacientes tratados con gel de aloe vera de 5 mg logran los mejores resultados a nivel de la apertura bucal (24,22,20), mientras los mejores resultados a nivel de la protrusión lingual se obtienen en los ensayos clínico de Patil y cols. 2014 (20) y de Sudarshan y cols. 2012 (38). Los pacientes tratados con gel de aloe vera en el artículo de Sudarshan y cols. 2012 (22), tienen el peor resultado a nivel de flexibilidad de la mejilla, mientras que Singh y cols. 2016 (17)

el mejor resultado. Los mejores efectos en el tratamiento con aloe vera se dan en la apertura bucal y la protusión lingual con gel tópico de aloe vera, en comparación con los tratamientos con aloe vera junto con Kali haldi, que han demostrado tener efectos menos beneficiosos. Se ha demostrado que, a nivel de la sensación de ardor, la fisioterapia mejora el tratamiento del gel de aloe vera y esto puede deberse al efecto beneficioso de la fisioterapia que complementa el tratamiento con gel de aloe vera.

En el tratamiento con curcumina, en los artículos de Rai y cols. 2019 (11), Yadav y cols. 2014 (19) y Piyush y cols. 2019 (25), se observa una mejora de la sensación de ardor con comprimidos de Curcumina y con la administración oral de curcumina (Turmix 300 mg, Sanat Pharmaceuticals; Bulandsheher, Uttar Pradesh, India). Se obtiene un gran aumento de los niveles de la apertura bucal en los tratamientos con comprimidos de curcumina de Rai y cols. 2019 (11) y Piyush y cols. 2019 (25). A nivel de la protrusión lingual, como en el caso de la apertura bucal, los pacientes examinados por Rai y cols. 2019 (11) han obtenido los mejores resultados, mientras que entre los pacientes examinados en el artículo de Yadav y cols. 2014 (19), la mejoría es poco significativa. Esto puede deberse al estadio de OSMF de los pacientes tratados, ya que en el artículo de Yadav y cols. 2014 (19) se trató a pacientes con una abertura bucal menor y una peor protrusión lingual, por tanto, esto puede haber influido en el resultado final.

La flexibilidad de las mejillas en los pacientes tratados con comprimidos de curcumina, del artículo de Piyush y cols. 2019 (25) es menor respecto a los pacientes tratados con parches mucoadhesivos de curcumina por Chandrashekar y cols. 2021 (10).

En el tratamiento con Licopeno en el artículo de Johny y cols. 2019 (14), no fue significativa la diferencia en la sensación de ardor entre los pacientes tratados únicamente con Lycored (Jagsonpal Pharmaceuticals company, Nueva Delhi, India). respecto a los tratados con LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa. La mayor mejoría de la sensación de ardor según la escala VAS se encuentra en el artículo de Piyush y cols. 2019 (25), con una mayor mejoría respecto a los pacientes tratados con Lycored. A nivel de la abertura bucal, la mejor mejoría se obtiene en el artículo de Arakeri y cols. 2020 (26). El mejor resultado para el aumento de la protrusión lingual y de la flexibilidad de la mejilla se ha obtenido en el artículo de Piyush y cols. 2019 (25). También en el artículo de Gupta y cols. 2020 (28) se confirma que el tratamiento con Licopeno aumenta la apertura bucal y la sensación de ardor.

Entre los distintos antioxidantes, el mejor resultado a nivel de la sensación de ardor lo tienen Mahato y cols. 2019 (15), en el tratamiento combinado de licopeno, curcumina y piperina, seguido por el tratamiento de Kanjani y cols. 2019 (18) con gel de aloe vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia. Estas mejorías son mayores también respecto a los tratamientos con inyección de hialuronidasa + dexametasona en el artículo de Patil y cols. 2021 (29), esto puede

deberse a que en el artículo de Patil y cols. 2021 (29), el tratamiento duró meno con respecto a los otros tratamientos, pero también puede ser debido al hecho de que el licopeno, la curcumina y la piperina son antioxidantes muy potentes que tuvieron un efecto sinérgico en el tratamiento de la OSMF, igual al tratamiento de Kanjani y cols. 2019 (18) donde el gel de aloe vera tuvo un efecto sinérgico con el tratamiento con fisioterapia.

El tratamiento que dio los peores resultados para disminuir la sensación de ardor fue la curcumina en el artículo de Patil y cols. 2022 (30) con una mejora no significativa.

A nivel de la apertura bucal el que tiene el mejor resultado fue el Oxitardo, seguido por el tratamiento con cápsulas de licopeno de Datarkar y cols. 2020 (31) y por el tratamiento con comprimidos de Prednisolona + terapia antioxidante de Rai y cols. 2019 (11). También los pacientes tratados con aceite de sésamo (Idhayam Oil, V.V.V. & Sons Edible Oils Ltd., Virudhunagar, India) en el artículo de Shrivastava y cols. 2021 (32) han obtenido resultados óptimos con alto nivel de significatividad, igual que la combinación de inyección de esteroides de betametasona y hialuronidasa de Rao y cols. 2010 (33), que, pero han obtenido menor nivel de significatividad y esto puede haberse debido por las excelentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del aceite de sésamo. Comparando los resultados también con el tratamiento con 500mg de espirulina del artículo de Shetty y cols. 2013 (34), en el que también se han obtenido resultados prometedores.

Los peores resultados han sido obtenidos por Bohra y cols. 2021 (12), con el tratamiento de una mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera, seguido por Singh y cols. 2016 (17), con aloe vera sistémico y aloe vera tópico, y por Yadav y cols. 2014 (19), con el tratamiento con Turmix 300mg. Esto puede deberse a que el Kali Haldi no muestra buenas propiedades sinérgicas con el aloe vera en el tratamiento del OSMF, y esto puede haber provocado una mejoría no significativa de la apertura bucal.

A nivel de la protrusión lingual, el mejor resultado se ha obtenido con Rai y cols. 2019 (11), con Turmix Tablet. Mientras que el antioxidante que peor reaccionó es el tratamiento con Turmix 300mg en el ensayo clínico de Yadav y cols. 2014 (19), con un aumento de la protrusión lingual con casi ninguna mejora, seguido por Bohra y cols. 2021 (12), con tratamiento con mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera.

En cuanto a los diferentes tratamientos respecto a la flexibilidad de la mejilla, la mayor mejoría la muestran Chandrashekar y cols. 2021 (10), con los pacientes tratados con 5mg de curcumina, mientras que el peor resultado se tiene en el artículo de Kanjani y cols. 2019 (18) con gel de Aloe Vera (Forever Living Gel) junto con fisioterapia y seguido por Sudarshan y cols. 2012 (22) con el tratamiento de 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica. Esto puede deberse que, a pesar de los excelentes resultados en la sensación de ardor, obtenido en el artículo de Kanjani y cols.

2019 (18), el gel de aloe vera, aunque es un excelente antioxidante, sus propiedades no parecen ser significativas para mejorar la flexibilidad de la mejilla.

A lo largo de esta revisión sistemática a pesar de obtener resultados favorables en relación con los objetivos e hipótesis planteados, han existido algunas limitaciones. Una limitación importante es que, el tema sobre el que se ha investigado requiere una mayor cantidad de estudios que aborden con mayor profundidad y con una muestra de población más amplia los tratamientos con moléculas/fármacos antioxidantes para la OSMF. Otra de las limitaciones se relaciona con la variabilidad en el período de seguimiento que pueden haber condicionado los resultados en favor de un tratamiento sobre otro. Es evidente cómo el tratamiento con antioxidantes está infravalorado, en favor de otros tipos de tratamiento convencionales. Es posible que, también se vean limitados los resultados debido a una falta de un protocolo oficial y estandarizado establecido por la comunidad científica, que debería definir en manera más clara el antioxidante, o la combinación de estos, ideal para el tratamiento de la OSMF.

CONCLUSIÓN

En función de los estudios analizados, se puede concluir que los fármacos y/o moléculas antioxidantes como aloe vera, curcumina y licopeno son eficaces para tratar la OSMF mejorando los parámetros de sensación de ardor y de apertura bucal. De forma secundaria también se ha observado que el tratamiento antioxidante combinado de licopeno, curcumina y piperina y también con gel de aloe vera junto con fisioterapia puede considerarse un buen sustituto del tratamiento con glucocorticoides. Así mismo, se confirma la eficacia entre distintos tipos de fármacos/moléculas antioxidantes, siendo el licopeno el más eficaz, además, la curcumina y oxitardo muestran mejoría sobre los signos clínicos de la OSMF como la protrusión lingual y flexibilidad de la mejilla. Sin embargo, cabe destacar la necesidad de mayor número de estudios clínicos en humanos que aborden con mayor profundidad este tipo de tratamientos adaptándose a las necesidades clínicas, así como la estandarización de metodologías que permitan establecer un protocolo oficial y estandarizado para el personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*. 2014 Dec 16;2(12):866-72. doi: 10.12998/wjcc.v2.i12.866. PMID: 25516862; PMCID: PMC4266835.
2. Shih YH, Wang TH, Shieh TM, Tseng YH. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
3. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: A global challenge. *Rising*

- incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontol* 2000. 2019;80(1):200–12.
4. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
 5. Kanthi Athreya & Marin F. Xavier (2017) Antioxidants in the Treatment of Cancer, *Nutrition and Cancer*, 69:8, 1099-1104, DOI: 10.1080/01635581.2017.1362445
 6. Forman, H.J., Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20, 689–709 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
 7. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
 8. Pérez-López D, Varela-Centelles P, García-Pola MJ, Castelo-Baz P, García-Caballero L, Seoane-Romero JM. Oral mucosal peeling related to dentifrices and mouthwashes: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2019;24(4):e452–60.
 9. Patil SR, Yadav N, Al-Zoubi IA, Maragathavalli G, Sghaireen MG, Gudipani RK, et al. Comparative study of the efficacy of newer antioxidants lycopene and oixitard in the treatment of oral submucous fibrosis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2018;18.
 10. Chandrashekar A, Annigeri RG, VA U, Thimmasetty J. A clinicobiochemical evaluation of curcumin as gel and as buccal mucoadhesive patches in the management of oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;131(4):428-434.
 11. Rai A, Kaur M, Gombra V, Hasan S, Kumar N. Comparative evaluation of curcumin and antioxidants in the management of oral submucous fibrosis. *J Investig Clin Dent* 2019;10(4):e12464.
 12. Bohra A, Maheswari TNU, Harsh A, Garg A. Black Turmeric and Aloe Vera in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Prospective Clinical Study. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(12):3941-3947.
 13. Beenakumary TP, Anju Gopinathan T, Varghese M, Raghavan R, Muhammed Najeer VM, Pius A. Evaluation of therapeutic efficacy of different treatment modalities in Oral Submucous Fibrosis: A comparative study. *J Contemp Dental Pract* 2019;20(3):390-394
 14. Johny J, Bhagvandas S, Mohan S, Punathil S, Moyin S, Bhaskaran M. Comparison of efficacy of lycopene and lycopene-hyaluronidase combination in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Pharm Bioallied Sci* 2019;11(6):S260-S264.

15. Mahato B, Prodhan C, Mandal S, Dutta A, Kumar P, Deb T, et al. Evaluation of efficacy of curcumin along with lycopene and piperine in the management of oral submucous fibrosis. *Contemp Clin Dent* 2019;10(3):531-541.
16. Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis – a clinical study. *J Oral Pathol Med* 2017;46(1):50-55.
17. Singh N, Hebbale M, Mhapuskar A, Nisa SU, Thopte S, Singh S. Effectiveness of aloe vera and antioxidant along with physiotherapy in the management of oral submucous fibrosis. *J Contemp Dental Pract* 2016;17(1):78-84.
18. Kanjani V, Annigeri R, Revanappa M, Rani A. Efficacy of spirulina along with different physiotherapeutic modalities in the management of oral submucous fibrosis. *Ann Maxillofac Surg* 2019;9(1):23-27.
19. Yadav M, Aravinda K, Saxena VS, Srinivas K, Ratnakar P, Gupta J, Sachdev AS, Shivhare P. Comparison of curcumin with intralesional steroid injections in Oral Submucous Fibrosis - A randomized, open-label interventional study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 Sep-Dec;4(3):169-73. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.11.003. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25737939; PMCID: PMC4306996.
20. Patil S, Halgatti V, Maheshwari S, Santosh BS. Comparative study of the efficacy of herbal antioxidants oxi-tard and aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Clin Exp Dent* 2014;6(3):e265-e270.
21. Verma PK, Rana AK, Tripathi S, Kumar S, Upadhyay D. Evaluation of Clinical Profile and Various Treatment Modalities in Oral Sub Mucous Fibrosis in North India: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74:6313-6320.
22. Sudarshan R, Annigeri RG, Vijayabala GS. Aloe vera in the treatment for oral submucous fibrosis - a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 2012;41(10):755-761.
23. Rajbhoj AN, Kulkarni TM, Shete A, Shete M, Gore R, Sapkal R. A Comparative Study to Evaluate Efficacy of Curcumin and Aloe Vera Gel along with Oral Physiotherapy in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(Supplement 1):107-112.
24. Patil S, Al-Zarea BK, Maheshwari S, Sahu R. Comparative evaluation of natural antioxidants spirulina and aloe vera for the treatment of oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5(1):11-15.
25. Piyush P, Mahajan A, Singh K, Ghosh S, Gupta S. Comparison of therapeutic response of lycopene and curcumin in oral submucous fibrosis: A randomized controlled trial. *Oral Dis* 2019;25(1):73-79.
26. Arakeri G, Patil S, Maddur N, Rao Us V, Subash A, Patil S, Gao S, Brennan PA. Long-term

- effectiveness of lycopene in the management of oral submucous fibrosis (OSMF): A 3-years follow-up study. *J Oral Pathol Med*. 2020 Sep;49(8):803-808. doi: 10.1111/jop.13085. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32652683.
27. Patil S, Santosh BS, Maheshwari S, Deoghare A, Chhugani S, Rajesh PR. Efficacy of oxtard capsules in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther*. 2015 Apr-Jun;11(2):291-4. doi: 10.4103/0973-1482.136023. PMID: 26148587.
 28. Gupta A, Kumar S, Srivastava P, Rathi VC, Saxena S, Aggarwal A. Effect of trans retinoic acid on patients with oral submucous fibrosis-randomized single-blind monocentric study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2021;25(3):411-416
 29. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Agrawal R, Khandelwal S, Hattori T, et al. Assessment of maximum bite force in pre-treatment and post treatment patients of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. *J Hard Tissue Biol* 2021;30(2):211-216.
 30. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Rao KA, AlAnazi HM, Alshammari WF. Efficacy of hyaluronidase and dexamethasone intralesional injections in the management of oral submucous fibrosis. *J Pharm Negat Results* 2022;13:3495-3501.
 31. Datarkar A, Akare A, Tayal S. Efficacy of Prednisolone Mouthwash in Management of Grade III Oral Submucous Fibrosis: A Newer Drug Regimen. *J Maxillofac Oral Surg* 2020;19(4):532-538.
 32. Shrivastava S, Gurumurthy S, Doni B, Agrawal R, Patil SR, Ismail HS, et al. Efficacy of oil pulling in the management of oral submucous fibrosis: A preliminary study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2021;21.
 33. Rao PK. Efficacy of alpha lipoic acid in adjunct with intralesional steroids and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):508-510.
 34. Shetty P, Shenai P, Chatra L, Rao PK. Efficacy of spirulina as an antioxidant adjuvant to corticosteroid injection in management of oral submucous fibrosis. *Indian J Dent Res* 2013;24(3):347-350.
 35. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217; PMCID: PMC3196245.

Fuente de financiación: Para este estudio no se contó con ninguna financiación externa.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en este estudio. El estudio planteado, realizado y analizado por alumnado y profesorado adscrito al Grado en Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

Autor, año	Grupos de estudio	Tratamiento	Edad (años)	Género (H/M)	Tipología de estudio
Patil y cols. 2018 (9)	Total: 120 A: 60 con OSMF B: 60 con OSMF	A: 2 cápsulas de oxitardo cápsulas dos veces al día durante 3 meses. B: 8 mg de licopeno en 2 dosis divididas de 4 mg durante 3 meses.	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Bohra y cols. 2021 (12)	Total: 42 A: 21 con OSMF B: 21 con OSMF	A: mezcla de polvo de Kali Haldi y gel de aloe vera en igual proporción 3 veces al día durante 3 meses. B: inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes	29.2 ± 5.3	29 H 13 M	Ensayo clínico prospectivo
Beenakumar y cols. 2019 (13)	Total: 60 A: 30 con OSMF B: 30 con OSMF	A: Cápsula de licopeno de 2 mg al día dos veces al día por vía oral durante 3 meses B: Cápsula de licopeno e inyección de dexametasona, 2 mg al día durante 3 meses e inyección intralesional de 0,5 mL de anestesia local con 2 mL de dexametasona dos veces por semana.	H: 28.32 ± 6.69 M: 40.12 ± 5.16	40 H 20 M	Ensayo clínico prospectivo
Johny y cols. 2019 (14)	Total: 45 A: 15 con OSMF B: 15 con OSMF C: 15 con OSMF	A: Lycored 16 mg diarios durante 3 meses. B: LycoRed junto con inyección intralesional de hialuronidasa de 1500 UI dos veces por semana durante 3 meses. C: cápsulas de placebo durante 3 meses.	No datos disponibles	No datos disponibles	Ensayo clínico prospectivo
Singh y cols. 2016 (17)	Total: 74 A: 37 con OSMF B: 37 con OSMF	A: aloe vera sistémico (zumo) y aloe vera tópica (gel) durante 3 meses. B: inyección intralesional de hidrocortisona y hialuronidasa durante 6 semanas con suplementos antioxidantes durante 3 meses.	32.7 ± 10.3	63 H 11 M	Ensayo clínico prospectivo
Kanjani y cols. 2019 (18)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: gel de aloe vera junto con fisioterapia. B: Antoxid junto con fisioterapia	32.5	35 H 2 M	Ensayo clínico prospectivo
Patil y cols. 2014 (20)	Total: 120 A: 60 pacientes B: 60 pacientes	A: 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día. B: 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Verma y cols. 2022 (21)	Total: 204 A: 68 con OSMF B: 68 con OSMF C: 68 con OSMF	A: Hialuronidasa/Dexametasona intralesional durante 6 semanas. B: Pentoxifilina 400 mg TDS. C: Hidrocloruro de Eprisona. A los tres grupos se les administró Licopeno 10.000 µg durante un periodo de 6 semanas.	Entre 21 y 30	140 H 64 M	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado
Patil y cols. 2015 (24)	Total: 42 A: 21 con OSMF B: 21 con OSMF	A: 500 mg de espirulina en 2 dosis divididas durante 3 meses B: 5 mg de gel de aloe vera para aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses.	31.2 ± 12.4	24 H 18 M	Ensayo clínico prospectivo
Arakeri y cols. 2020 (26)	Total: 400 A: 200 con OSMF B: 200 con OSMF	A: 8 mg de licopeno en dos dosis divididas en 4 mg al día durante 3 meses B: Cápsulas de placebo durante 3 meses.	A: 29,9 ± 8,5 B: 28,8 ± 6,7	400 H	Ensayo clínico prospectivo
Patil y cols. 2015 (27)	Total: 120 A: 60 con OSMF B: 60 con OSMF	A: 2 cápsulas de oxitardo dos veces al día B: comprimidos de placebo dos veces al día, durante 3 meses.	31.6 ± 12.7	64 H 56 M	Ensayo clínico prospectivo
Rai y cols. 2019 (11)	Total: 119 A: 49 con OSMF B: 49 con OSMF C: 49 con OSMF	A: Cápsula S M Fibro; WARREN NXGEN DIVISION, dos veces al día durante 12 semanas. B: Turmix Tablet 3 veces al día durante 12 semanas. C: Turmix Tablet, 3 veces al día durante 12 semanas junto con Turmix Colutorio, 2 veces al día durante 12 semanas	33.43 ± 8.55	103 H 16 M	Ensayo aleatorizado monocéntrico de grupos paralelos
Yadav y cols. 2014 (19)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: inyección intralesional semanal de 4 mg de Dexametasona y 1500 U.I. de Hialuronidasa, al día durante 3 meses. B: Administración oral de dos comprimidos de Turmix 300 mg al día durante 3 meses	39.35 ± 12.3	31 H 9 M	Ensayo clínico de intervención aleatorizado y abierto
Sudarshan y cols. 2012 (22)	Total: 20 A: 10 con OSMF B: 10 con OSMF	A: 5 mg de gel de aloe vera de aplicación tópica tres veces al día durante 3 meses B: cápsulas antioxidantes dos veces al día durante 3 meses	Entre 17 y 40	No datos disponibles	Ensayo clínico paralelo aleatorizado
Rajbhoj y cols. 2021 (23)	Total: 60 A: 30 con SMF. B: 30 con OSMF	A: gel de curcumina (Curenex) B: gel de aloe vera (Aloe Vera 100% relief)	Entre 15 y 55	55 H 5 M	Ensayo con diseño de grupo paralelos
Piyush y cols. 2019 (25)	Total: 90 A: 30 con OSMF B: 30 con OSMF C: 30 con OSMF	A: comprimidos de curcumina (300 mg) dos veces al día durante un periodo de seis meses. B: cápsulas de licopeno (8 mg) dos veces al día durante un periodo de seis meses. C: cápsulas de placebo una vez al día durante un periodo de seis meses.	Entre 17 y 70	70 H 20 M	Ensayo clínico aleatorizado
Chandrasekar y cols. 2021 (10)	Total: 40 A: 20 con OSMF B: 20 con OSMF	A: 5 mg de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas B: parche mucoadhesivo de curcumina, dos veces al día, para 8 semanas	30.17 ± 7.71	40 H	Ensayo clínico comparativo aleatorizado
Mahato y cols. 2019 (15)	Total: 40 A: 10 d.i. >35mm B: 10 d.i. entre 30,1 y 35 mm C: 10 d.i. entre 20 y 30 mm D: 10 d.i. <20mm	En los 4 grupos se administró BIOCUMIN dos veces al día durante 3 meses. Cada comprimido contenía curcumina (500 mg), piperina (5 mg) y licopeno (25 mg).	34.75 ± 11.53	35 H 5 M	Ensayo clínico aleatorizado comparativo
Anuradha y cols. 2017 (16)	Total: 120 A: 15 con OSMF B: 15 con OSMF C: 15 con OSMF	A: Espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses + ejercicios isométricos con la boca durante 20 minutos, dos veces al día B y C: Espirulina 500 mg dos veces al día durante 3 meses + ejercicios con un tornillo cónico roscado y un dispositivo de estiramiento bucal 10 veces al día	Entre 19-70	41 H 4 M	Ensayo clínico comparativo aleatorizado

Tabla 1. Estudio analizado en el presente estudio y sus variables: Autor y año, Grupos de estudio, Tratamiento, Edad, Género, Tipología de estudio.

Identificación de estudios via bases de datos y archivos

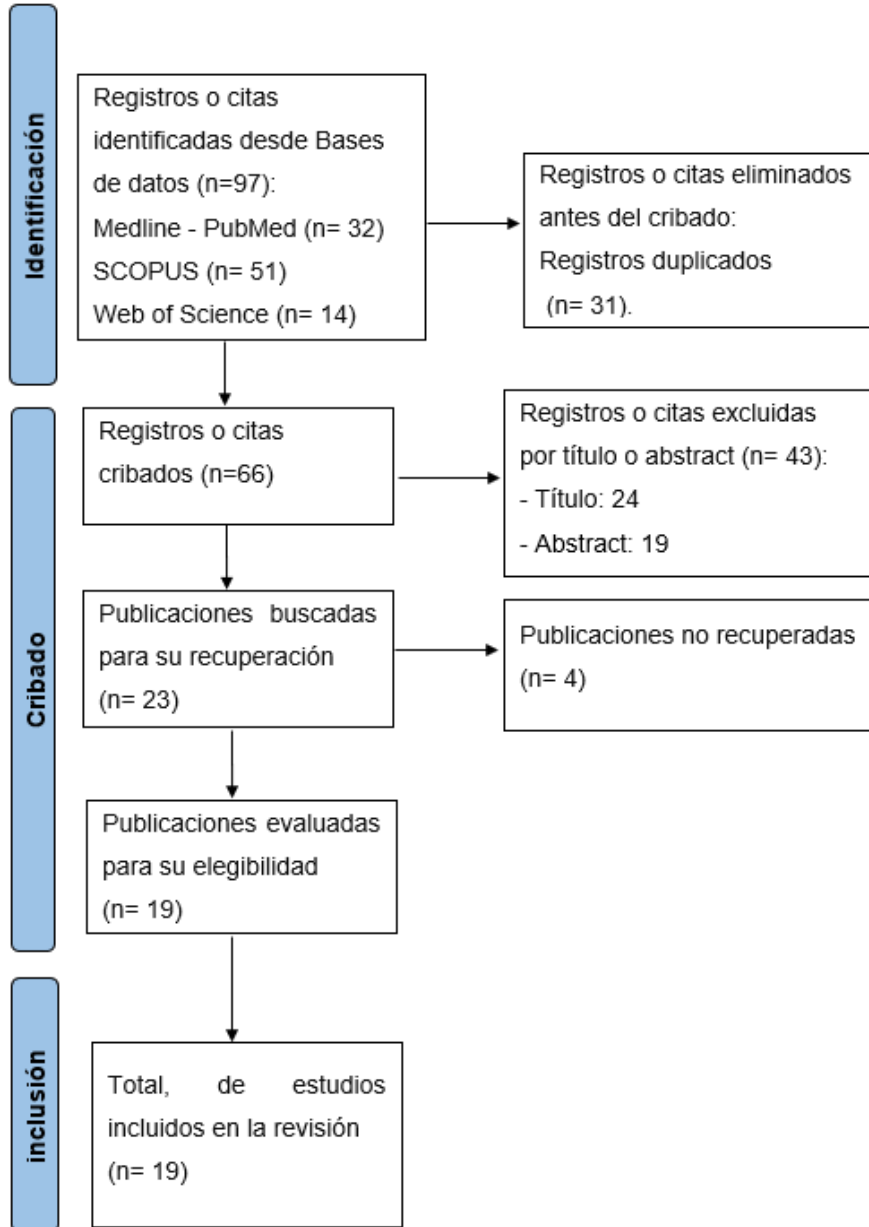


Tabla 2. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Patil y cols. 2018 (9)	?	?	+	+	+	-
Chandrashekar y cols. 2021 (10)	+	?	+	-	+	-
Rai y cols. 2019 (11)	+	+	+	-	+	+
Beenakumary y cols. 2019 (13)	-	?	+	+	+	-
Anuradha y cols. 2017 (16)	+	?	+	+	+	+
Singh y cols. 2016 (17)	?	+	+	+	+	-
Kanjani y cols. 2019 (18)	?	?	+	-	+	-
Yadav y cols. 2014 (19)	+	?	+	+	+	+
Mahato y cols. 2019 (15)	-	-	+	-	+	-
Patil y cols. 2014 (20)	?	?	+	+	+	+
Verma y cols. 2022 (21)	-	-	+	+	+	-
Bohra y cols. 2021 (12)	-	-	+	+	+	-
Sudarshan y cols. 2012 (22)	?	+	+	+	-	-
Johnny y cols. 2019 (14)	-	-	+	+	+	-
Rajbhoj y cols. 2021 (23)	?	?	+	?	+	+
Patil y cols. 2015 (24)	?	?	+	+	+	+
Piyush y cols. 2019 (25)	?	?	+	+	+	-
Arakeri y cols. 2020 (26)	?	?	+	+	+	+
Patil y cols. 2015 (27)	?	?	+	+	+	+

Tabla 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

TREATMENTS WITH DRUGS AND/OR ANTIOXIDANT MOLECULES IN PATIENTS WITH ORAL SUBMUCOUS FIBROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Martín Pérez-Leal, Federico Lanciano

Universidad Europea de Valencia, Faculty of Health Sciences, Department of Dentistry, Valencia, España

ABSTRACT

Introduction: Oral submucous fibrosis (OSMF) is a common precancerous oral lesion in Asian countries. It is a chronic disease characterized by scarring, tissue fibrosis, and premalignant lesions. Specific classification systems are used for diagnosing OSMF. The clinical treatment goals are to relieve symptoms and improve mouth opening to enhance the patients' quality of life. Antioxidant treatment has been shown to induce regression of the lesions. They are primarily used for preventing lesions in high-risk individuals, and this study aims to investigate the effectiveness of various types of antioxidants against OSMF.

Materials and Methods: This study was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The search was performed in three scientific databases: PubMed, Web of Science, and Scopus. The search algorithms used were "Antioxidant treatment," "Burning sensation," and "Mouth opening." The quality assessment of controlled clinical studies was conducted following the Cochrane guidelines.

Results: This systematic review includes 19 human clinical trials. In all included studies, the proposed objective of evaluating the efficacy of antioxidants on burning sensation, mouth opening, lingual protrusion, and cheek flexibility was achieved.

Discussion: The main objective of the study was to evaluate the effectiveness of various treatments for OSMF (Oral Submucous Fibrosis) in relation to reducing the sensation of burning and improving mouth opening. Additionally, the aim was to compare the effectiveness of different types of drugs or antioxidant molecules and analyze their effectiveness in improving tongue protrusion and cheek flexibility.

Conclusion: Based on the analyzed studies, it can be concluded that antioxidant therapies are an optimal treatment for OSMF, even when compared to various types of different treatments. Additionally, the need for further studies and standardization of clinical protocols is emphasized.

Keywords: Premalignant oral lesions, OSMF (Oral Submucous Fibrosis), Antioxidant treatment, Burning sensation, Mouth opening.

INTRODUCTION

Oral precancerous lesions are clinical presentations of the oral mucosa that have the potential to transform into cancer and are known as "potentially malignant disorders" (1).

Oral Submucous Fibrosis (OSMF) is a common oral precancerous lesion in Asian countries, especially in areas with a culture of betel nut chewing. It is a chronic disease that causes scarring, tissue fibrosis, and precancerous lesions (2). OSMF is possibly the most common oral mucosal disorder among regular chewers of betel nut in its various forms (3).

Genetic predisposition to the effects of toxic substances plays an important role in the development of OSMF (4).

The objectives of clinical treatments are to relieve troublesome symptoms and improve mouth opening to enhance the quality of life for patients. Current methods of treating OSMF vary as there is no standardized treatment protocol.

Antioxidants are compounds used by aerobic organisms to protect themselves from oxidative stress induced by free radicals and reactive oxygen species. They are mainly used in the treatment of premalignant oral lesions and in preventing the recurrence of the initially treated lesion (5).

Lycopene is a potent and important antioxidant that has twice the oxygen-neutralizing capacity of beta-carotene. It is a safe and reliable drug used as a first-line treatment in the initial management of OSMF (5).

Aloe vera, due to its high concentration of antioxidants, helps neutralize free radicals. Curcumin is a plant phenol widely used as a spice (in curry) and food coloring agent. In vivo and in vitro studies have shown that it can prevent the initiation of DNA damage and is involved in anti-promotion mechanisms such as apoptosis (6).

MATERIALS AND METHODS

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement (7). The study was registered in PROSPERO with the registration number CRD42023428709.

The databases used for the literature search were Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science, and Scopus. The objective was to identify articles on antioxidant treatments in patients with OSMF in order to address the following PICO question (8):

"Can antioxidant treatments be effective in patients with Oral Submucous Fibrosis, reducing the burning sensation and improving mouth opening?" P (population): Patients with Oral Submucous Fibrosis (OSMF). I (intervention): Treatment with antioxidant drugs/molecules.

C (comparison): Compared to other treatments or control groups, if available. O (outcomes): Treatment efficacy assessed through the parameters: O1. Burning sensation, O2. Mouth opening, O3. Tongue protrusion, and Cheek flexibility.

For this study, scientific articles published in scientific databases were analyzed. Only clinical studies involving human participants were included in this systematic review. The publications had to be in English or Spanish and were required to be published between January 2010 and December 2022. The following criteria were taken into account: Study type: Clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, and controlled randomized clinical trials. Type of patients: Patients with Oral Submucous Fibrosis (OSMF). The minimum number of participants was set at ≥ 5 patients. Type of intervention: Treatment with antioxidant molecules/drugs and/or substances, especially Aloe vera, Curcumin, and Lycopene. Type of control: OSMF patients who have been treated with other OSMF therapies or placebo. Type of outcome variables: Studies providing data on the efficacy of antioxidant treatment in relation to the burning sensation in the mouth, improvement in mouth opening, and/or assessing treatment efficacy through visual and palpation examination of the oral cavity, among others. Literature reviews, systematic reviews or meta-analyses, in vitro and animal studies, as well as expert reports were excluded. Studies that lacked clarity in their data or required further clarification were also excluded. An automated search was conducted in the three aforementioned databases to identify the PICO question (PubMed, Scopus, and Web of Science). The following keywords were used: "oral submucous fibrosis" OR OSMF, "antioxidant treatment," "burning sensation," and "mouth opening." The keywords were combined using the operators AND, OR, NOT to obtain the best search results.

For the article selection, the initial screening was done based on the title and study type. After this first selection, screening was conducted through reading the abstracts, and once included, each full article was analyzed based on the type of antioxidant used for OSMF treatment and the number of patients with OSMF treated.

Risk of bias assessment was conducted by two reviewers to analyze the methodological quality of the included articles, considering rigor, credibility, and study relevance.

The quality assessment of controlled clinical studies was conducted following the Cochrane Handbook 5.1.0 guidelines (<http://handbook.cochrane.org>). Publications were considered "low risk of bias" when they met all the criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met, indicating a potential bias that weakens the reliability of the results, and "unclear bias" (either due to lack of information or uncertainty regarding the potential for bias) (35).

RESULTS

Of the 19 articles included in the present review, all articles described an increase in mouth opening (9-27), 17 articles reported on burning sensation (10-19,21-27), 16 articles discussed tongue protrusion (9-22,25,27) and 8 articles examined cheek flexibility (10,13,15-18,22,25).

Out of these articles, 17 were prospective clinical trials (9,10,12-19,21-27), 1 was a parallel-group randomized monocentric trial (11), and 1 was a prospective, randomized, double-blind study (20). A total of 1,721 patients were treated.

Patil et al. 2018 (9) conducted a prospective study involving a total of 120 participants with an average age of 31.6 ± 12.7 years. The participants were divided into two groups: Group A received 2 capsules of oxtard twice a day, and Group B received 8 mg of lycopene in two divided doses of 4 mg over a period of 3 months. Clinically significant improvements in mouth opening and tongue protrusion were observed in Group A.

Chandrashekar et al. 2021 (10) conducted a comparative study with a total of 40 participants, with an average age of 30.17 ± 7.71 years. The participants were divided into two groups: Group A received 5 mg of curcumin twice a day for 8 weeks, and Group B received a curcumin mucoadhesive patch twice a day for 8 weeks. The results showed a total reduction in burning sensation in all 40 patients after 4 weeks, and mouth opening improved in both groups.

Rai et al. 2019 (11) conducted a parallel-group randomized monocentric trial involving a total of 119 participants, with an average age of 33.43 ± 8.55 years. The participants were divided into three groups: Group A received an antioxidant (S M Fibro capsule; WARREN NXGEN DIVISION, Indoco Remedies Limited) twice a day for 12 weeks, Group B received Turmix Tablet (a tablet containing 300 mg of curcumin and 5 mg of piperine) three times a day for 12 weeks, and Group C received Turmix Tablet three times a day for 12 weeks along with Turmix Mouthwash (Sanat Products) twice a day for 12 weeks. Significant improvements in mouth opening, burning sensation, and tongue protrusion were observed in all groups.

Bohra et al. 2021 (12) conducted a prospective clinical study involving a total of 42 participants, with an average age of 29.2 ± 5.3 years. The participants were divided into two groups: Group A, consisting of 21 patients, was treated with a mixture of Kali Haldi powder and aloe vera gel in equal proportions three times a day for 3 months, while Group B, also consisting of 21 patients, received intralesional injections of hydrocortisone and hyaluronidase for 6 weeks along with oral antioxidant supplements for 3 months. Statistically significant improvements were observed in both groups after 3 months, but

symptomatic improvement was more evident in Group A.

Beenakumary et al. 2019 (13) conducted a prospective study involving a total of 60 participants, with an average age of 28.32 ± 6.69 years for males and 40.12 ± 5.16 years for females. The participants were divided into three groups: Group A received a 2 mg oral lycopene capsule twice daily for 3 months, Group B received a lycopene capsule and dexamethasone injection (2 mg/day for 3 months) along with intralesional injection of 0.5 ml local anesthesia with 2 ml dexamethasone twice a week, and Group C received dexamethasone and hyaluronidase injection (0.5 ml local anesthesia with 2 ml dexamethasone) twice a week. The results showed that the maximum reduction in pain was observed in Group C. In terms of mouth opening improvement, Group C showed the highest improvement, followed by Group B and Group A, respectively.

Johny et al. 2019 (14) conducted a prospective study involving a total of 45 participants. The participants were divided into three groups: Group A received Lycored 16 mg daily in two equal divided doses for 3 months, Group B received LycoRed along with intralesional injection of 1500 IU hyaluronidase twice a week for 3 months, and Group C received placebo capsules for 3 months. The results showed a more significant change in mouth opening and burning sensation in Groups A and B compared to the placebo group.

Mahato et al. 2019 (15) conducted a comparative study involving a total of 40 participants, with an average age of 34.75 ± 11.53 years. The participants were divided into four groups based on interincisal distance: Group A with interincisal distance >35 mm, Group B with interincisal distance between 30.1 and 35 mm, Group C with interincisal distance between 20 and 30 mm, and Group D with interincisal distance <20 mm. The results showed a highly significant improvement in reducing burning sensation following treatment and an increase in mouth opening. Significant improvement was also observed in tongue protrusion and cheek flexibility.

Anuradha et al. 2017 (16) conducted a clinical study involving a total of 45 participants aged 19-70 years. All patients were administered 500 mg of spirulina twice daily for 3 months. The participants were divided into three groups: Group A performed isometric exercises with the mouth for 20 minutes twice a day, Group B performed exercises with a threaded conical screw, and Group C used a mouth stretching device (MSD) for ten repetitions bilaterally twice a day. The results showed a highly significant reduction in burning sensation in all three groups. Significant improvement was observed in mouth opening, tongue protrusion, and cheek flexibility in all three groups.

Singh et al. 2016 (17) conducted a prospective study involving a total of 74 participants with an average age of 32.7 ± 10.3 years. The participants were divided into two groups: Group

A received systemic and topical aloe vera treatment for 3 months, and Group B received intralesional injection of hydrocortisone and hyaluronidase for 6 weeks along with antioxidant supplements for 3 months. The results showed statistically significant improvements in all study parameters in both groups at the end of the study period.

Kanjani et al. 2019 (18) conducted a comparative study involving a total of 40 participants with a mean age of 32.5 years. The participants were divided into two groups: Group A was treated with Aloe Vera gel (Forever Living Gel) along with physiotherapy, and Group B, consisting of 20 patients with OSMF, received Antoxid along with physiotherapy. The results showed improvement in all parameters in individuals who received Aloe Vera gel compared to antioxidants.

Yadav et al. 2014 (19) conducted an intervention study that was randomized and open. A total of 40 participants with an average age of 39.35 ± 12.3 years were selected. The participants were divided into two groups: Group A was treated with a weekly intralesional injection of 4 mg dexamethasone and 1500 IU hyaluronidase for 3 months, and Group B was treated with oral administration of two tablets of curcumin (Turmix 300 mg) per day for 3 months. The results showed improvement in burning sensation in both groups from the initial to the final stages. Complete resolution of burning sensation was observed with Turmix. Mouth opening increased in both groups, with significant results at the end of the first month. Tongue protrusion showed greater recovery at the end of the first month in Group A compared to Group B.

Patil et al. 2014 (20) conducted a prospective, randomized, and blind study involving a total of 120 participants with an average age of 31.6 ± 12.7 years. The participants were divided into two groups: Group A received 2 capsules of Oxitard twice daily, and Group B received 5 mg of Aloe Vera gel for topical application three times a day. The results showed significant clinical improvement in mouth opening and tongue protrusion in Group A. Subjective symptoms of pain associated with the lesion, difficulty in swallowing, and speaking also improved significantly in Group A. Improvement in burning sensation was not statistically significant between the two groups.

Verma et al. 2022 (21) conducted a prospective randomized study involving a total of 210 participants. The participants were divided into three groups: Group A received intralesional Hialuronidase/Dexamethasone for 6 weeks, Group B received Pentoxifylline tablets 400 mg TDS, and Group C received Eprisone hydrochloride. All three groups were administered 10,000 mcg of Lycopene for a period of 6 weeks. The results showed improvement in all parameters in all groups.

Sudarshan et al. 2012 (22) conducted a randomized parallel clinical study involving a total of

20 participants. The participants were divided into two groups: Group A received 5 mg of Aloe Vera gel for topical application three times a day for 3 months, and Group B received antioxidant capsules twice a day for 3 months. The results showed that Aloe Vera responded better in all evaluated parameters. Aloe Vera showed a statistically significant reduction in burning sensation and improvement in mouth opening and cheek flexibility compared to the antioxidant group.

Rajbhoj et al. 2021 (23) conducted a parallel group design trial involving a total of 60 participants. The participants were divided into two groups: one group was administered curcumin gel (Curenex), and the other group was administered Aloe Vera gel (Aloe Vera 100% relief). Both groups were instructed to perform the same oral physiotherapy exercises. A follow-up was conducted for 6 weeks. The results showed improvement in all parameters, but Aloe Vera gel showed greater improvement than curcumin gel in burning sensation after 6 weeks of treatment.

Patil et al. 2015 (24) conducted a prospective study involving a total of 42 participants. The participants were divided into two groups: Group A (spirulina group) and Group B (Aloe Vera group). Group A received 500 mg of spirulina in two divided doses for 3 months, and Group B received 5 mg of Aloe Vera gel for topical application three times a day for 3 months. The results showed that patients in Group A demonstrated a significant clinical improvement in mouth opening. However, there was no significant improvement between the two groups.

Piyush et al. 2019 (25) conducted a randomized clinical trial involving a total of 90 participants. The participants were divided into three groups: Group A received curcumin tablets (300 mg) twice a day, Group B received lycopene capsules (8 mg) twice a day, and Group C received placebo capsules once a day for a period of six months. The results showed a statistically significant improvement in the curcumin and lycopene treatment groups compared to the placebo group. However, the therapeutic efficacy of curcumin and lycopene was found to be nearly equal in patients with OSMF.

Arakeri et al. 2020 (26) conducted a prospective clinical study involving a total of 400 participants. The participants were divided into two groups: Group A received 8 mg of lycopene (Lycored™, Jagsonpal Pharmaceuticals) in two divided doses of 4 mg per day for 3 months, and Group B received placebo capsules for 3 months. The results showed a statistically significant difference in burning sensation and mouth opening between Group A and Group B, with lycopene showing better outcomes.

Patil et al. 2015 (27) conducted a prospective study involving a total of 120 participants. The participants were divided into two groups: Group A received 2 capsules of Oxitard twice a day, and Group B received placebo tablets twice a day for 3 months. The results showed

significant clinical improvements in mouth opening and tongue protrusion in Group A, and there was also a mild to moderate decrease in lesion size.

DISCUSSION

In this literature review, the results obtained from the use of drugs/antioxidant molecules for treating OSMF were studied. The main objective was to evaluate the efficacy of these treatments on variations in the parameters of burning sensation and mouth opening in OSMF. Secondly, the efficacy was compared among different types of drugs/antioxidant molecules, and the effectiveness of these drugs/antioxidant molecules in improving tongue protrusion and cheek flexibility was also compared.

In the treatment with aloe vera, the greatest improvement in burning sensation was achieved in the clinical trial by Kanjani et al. 2019 (18) with the application of aloe vera gel along with physiotherapy, while the worst result for this parameter was obtained in the study by Rajbhoj et al. 2021 (23) in the group treated with aloe vera gel (Aloe Vera 100% relief). The treatment that showed the worst outcome in terms of mouth opening and tongue protrusion was the combination of Kali Haldi powder (also known as *Curcuma caesia roxb*) and aloe vera gel in the study by Bohra et al. 2021 (13). Patients treated with 5 mg of aloe vera gel achieved the best results in terms of mouth opening (24, 22, 20), while the best results in terms of tongue protrusion were observed in the clinical trials by Patil et al. 2014 (20) and Sudarshan et al. 2012 (38). Patients treated with aloe vera gel in the study by Sudarshan et al. 2012 (22) had the worst outcome in terms of cheek flexibility, whereas Singh et al. 2016 (17) reported the best result. The most favorable effects in the treatment with aloe vera were observed in mouth opening and tongue protrusion with topical aloe vera gel, compared to treatments with aloe vera combined with Kali Haldi, which showed less beneficial effects. It has been demonstrated that physiotherapy improves the treatment of aloe vera gel in terms of burning sensation, which may be attributed to the beneficial effect of physiotherapy complementing the treatment with aloe vera gel.

In the treatment with curcumin, improvement in burning sensation was observed with curcumin tablets and oral administration of curcumin (Turmix 300 mg, Sanat Pharmaceuticals; Bulandsheher, Uttar Pradesh, India) in the studies by Rai et al. 2019 (11), Yadav et al. 2014 (19), and Piyush et al. 2019 (25). Significant increase in mouth opening levels was achieved with curcumin tablets in the treatments by Rai et al. 2019 (11) and Piyush et al. 2019 (25). Regarding tongue protrusion, similar to mouth opening, the patients examined in the study by Rai et al. 2019 (11) obtained the best results, while the improvement was less significant among the patients examined in the article by Yadav et al.

2014 (19). This could be attributed to the stage of OSMF in the treated patients, as the article by Yadav et al. 2014 (19) included patients with a smaller mouth opening and poorer tongue protrusion, which may have influenced the final outcome.

Cheek flexibility in patients treated with curcumin tablets, as reported in the study by Piyush et al. 2019 (25), was lower compared to patients treated with mucoadhesive curcumin patches by Chandrashekar et al. 2021 (10).

In the treatment with Lycopene in the article by Johny et al. 2019 (14), there was no significant difference in the burning sensation between patients treated solely with Lycored (Jagsonpal Pharmaceuticals company, New Delhi, India) compared to those treated with LycoRed along with intralesional injection of hyaluronidase. The greatest improvement in burning sensation, according to the Visual Analog Scale (VAS), is reported in the article by Piyush et al. 2019 (25), with a greater improvement compared to patients treated with Lycored. As for the oral opening, the best improvement is obtained in the article by Arakeri et al. 2020 (26). The best results for increased tongue protrusion and cheek flexibility were obtained in the article by Piyush et al. 2019 (25). The study by Gupta et al. 2020 (28) also confirms that Lycopene treatment increases the oral opening and burning sensation.

Among the different antioxidants, the best results in terms of burning sensation are reported by Mahato et al. 2019 (15) in the combined treatment of Lycopene, curcumin, and piperine, followed by the treatment by Kanjani et al. 2019 (18) with aloe vera gel (Forever Living Gel) combined with physiotherapy. These improvements are also greater compared to treatments with hyaluronidase + dexamethasone injection in the article by Patil et al. 2021 (29). This may be because in the study by Patil et al. 2021 (29), the treatment duration was shorter compared to the other treatments, but it could also be due to the fact that Lycopene, curcumin, and piperine are potent antioxidants that had a synergistic effect in the treatment of OSMF, similar to the treatment by Kanjani et al. 2019 (18) where aloe vera gel had a synergistic effect with physiotherapy.

The treatment that yielded the worst results in reducing the burning sensation was curcumin in the article by Patil et al. 2022 (30) with no significant improvement.

In terms of oral opening, the best result was achieved with Oxitard, followed by treatment with Licopeno capsules by Datarkar et al. 2020 (31), and Prednisolone tablets + antioxidant therapy by Rai et al. 2019 (11). Patients treated with sesame oil (Idhayam Oil, V.V.V. & Sons Edible Oils Ltd., Virudhunagar, India) in the study by Shrivastava et al. 2021 (32) also obtained optimal results with a high level of significance, as did the combination of betamethasone steroid injection and hyaluronidase by Rao et al. 2010 (33). However, the latter had a lower level of significance, which may be attributed to the excellent anti-

inflammatory and antioxidant properties of sesame oil. Comparing the results with the treatment of 500mg of spirulina in the study by Shetty et al. 2013 (34), promising results were also obtained.

The worst results were obtained with the treatment of a mixture of Kali Haldi powder and aloe vera gel by Bohra et al. 2021 (12), followed by systemic aloe vera and topical aloe vera by Singh et al. 2016 (17), and the treatment with Turmix 300mg by Yadav et al. 2014 (19). This may be because Kali Haldi does not exhibit good synergistic properties with aloe vera in the treatment of OSMF, resulting in a non-significant improvement in oral opening.

Regarding tongue protrusion, the best result was obtained with Turmix Tablet by Rai et al. 2019 (11). The antioxidant treatment that had the poorest response was Turmix 300mg in the clinical trial by Yadav et al. 2014 (19), showing almost no improvement in tongue protrusion, followed by the treatment with a mixture of Kali Haldi powder and aloe vera gel by Bohra et al. 2021 (12).

In terms of cheek flexibility, the greatest improvement was shown by patients treated with 5mg of curcumin by Chandrashekar et al. 2021 (10), while the worst result was observed in the article by Kanjani et al. 2019 (18) with Aloe Vera gel (Forever Living Gel) combined with physiotherapy, followed by the treatment with 5mg of topical application of aloe vera gel by Sudarshan et al. 2012 (22). This may be due to the fact that although the gel of aloe vera has excellent antioxidant properties and yielded excellent results in terms of burning sensation in the study by Kanjani et al. 2019 (18), its properties do not seem to be significant for improving cheek flexibility.

Throughout this systematic review, despite obtaining favorable results regarding the objectives and hypotheses set forth, there have been some limitations. One significant limitation is that the topic under investigation requires a greater number of studies that delve deeper into treatments with antioxidant molecules/drugs for OSMF, involving a larger population sample. Another limitation is related to the variability in the follow-up period, which may have influenced the results in favor of one treatment over another. It is evident how antioxidant treatment is undervalued compared to other conventional treatment types. The results may also be limited due to a lack of an official and standardized protocol established by the scientific community, which should clearly define the ideal antioxidant or combination thereof for OSMF treatment.

CONCLUSION

Based on the analyzed studies, it can be concluded that drugs and/or antioxidant molecules such as aloe vera, curcumin, and lycopene are effective in treating OSMF, improving the

parameters of burning sensation and mouth opening. Additionally, it has been observed that the combined antioxidant treatment of lycopene, curcumin, and piperine, as well as aloe vera gel with physiotherapy, can be considered a good alternative to glucocorticoid treatment. Furthermore, the efficacy of different types of drugs/antioxidant molecules has been confirmed, with lycopene being the most effective. Curcumin and oxytard also show improvement in the clinical signs of OSMF, such as tongue protrusion and cheek flexibility. However, it is worth noting the need for more clinical studies in humans that delve deeper into these treatments, adapting to clinical needs, as well as the standardization of methodologies that allow for the establishment of an official and standardized protocol for healthcare professionals.

REFERENCES

1. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*. 2014 Dec 16;2(12):866-72. doi: 10.12998/wjcc.v2.i12.866. PMID: 25516862; PMCID: PMC4266835.
2. Shih YH, Wang TH, Shieh TM, Tseng YH. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
3. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: A global challenge. Rising incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontol* 2000. 2019;80(1):200–12.
4. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
5. Kanthi Athreya & Marin F. Xavier (2017) Antioxidants in the Treatment of Cancer, *Nutrition and Cancer*, 69:8, 1099-1104, DOI: 10.1080/01635581.2017.1362445
6. Forman, H.J., Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20, 689–709 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
7. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
8. Pérez-López D, Varela-Centelles P, García-Pola MJ, Castelo-Baz P, García-Caballero L, Seoane-Romero JM. Oral mucosal peeling related to dentifrices and mouthwashes: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2019;24(4):e452–60.

9. Patil SR, Yadav N, Al-Zoubi IA, Maragathavalli G, Sghaireen MG, Gudipaneni RK, et al. Comparative study of the efficacy of newer antioxidants lycopene and oltipar in the treatment of oral submucous fibrosis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2018;18.
10. Chandrashekar A, Annigeri RG, VA U, Thimmasetty J. A clinicobiochemical evaluation of curcumin as gel and as buccal mucoadhesive patches in the management of oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;131(4):428-434.
11. Rai A, Kaur M, Gombra V, Hasan S, Kumar N. Comparative evaluation of curcumin and antioxidants in the management of oral submucous fibrosis. *J Investig Clin Dent* 2019;10(4):e12464.
12. Bohra A, Maheswari TNU, Harsh A, Garg A. Black Turmeric and Aloe Vera in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Prospective Clinical Study. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(12):3941-3947.
13. Beenakumary TP, Anju Gopinathan T, Varghese M, Raghavan R, Muhammed Najeer VM, Pius A. Evaluation of therapeutic efficacy of different treatment modalities in Oral Submucous Fibrosis: A comparative study. *J Contemp Dental Pract* 2019;20(3):390-394
14. Johny J, Bhagvandas S, Mohan S, Punathil S, Moyin S, Bhaskaran M. Comparison of efficacy of lycopene and lycopene-hyaluronidase combination in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Pharm Bioallied Sci* 2019;11(6):S260-S264.
15. Mahato B, Prodhan C, Mandal S, Dutta A, Kumar P, Deb T, et al. Evaluation of efficacy of curcumin along with lycopene and piperine in the management of oral submucous fibrosis. *Contemp Clin Dent* 2019;10(3):531-541.
16. Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis – a clinical study. *J Oral Pathol Med* 2017;46(1):50-55.
17. Singh N, Hebbale M, Mhapuskar A, Nisa SU, Thopte S, Singh S. Effectiveness of aloe vera and antioxidant along with physiotherapy in the management of oral submucous fibrosis. *J Contemp Dental Pract* 2016;17(1):78-84.
18. Kanjani V, Annigeri R, Revanappa M, Rani A. Efficacy of spirulina along with different physiotherapeutic modalities in the management of oral submucous fibrosis. *Ann Maxillofac Surg* 2019;9(1):23-27.
19. Yadav M, Aravinda K, Saxena VS, Srinivas K, Ratnakar P, Gupta J, Sachdev AS, Shivhare P. Comparison of curcumin with intralesional steroid injections in Oral Submucous Fibrosis - A randomized, open-label interventional study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 Sep-Dec;4(3):169-73. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.11.003. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25737939; PMCID: PMC4306996.
20. Patil S, Halgatti V, Maheshwari S, Santosh BS. Comparative study of the efficacy of

herbal antioxidants oxicard and aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Clin Exp Dent* 2014;6(3):e265-e270.

21. Verma PK, Rana AK, Tripathi S, Kumar S, Upadhyay D. Evaluation of Clinical Profile and Various Treatment Modalities in Oral Sub Mucous Fibrosis in North India: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74:6313-6320.

22. Sudarshan R, Annigeri RG, Vijayabala GS. Aloe vera in the treatment for oral submucous fibrosis - a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 2012;41(10):755-761.

23. Rajbhoj AN, Kulkarni TM, Shete A, Shete M, Gore R, Sapkal R. A Comparative Study to Evaluate Efficacy of Curcumin and Aloe Vera Gel along with Oral Physiotherapy in the Management of Oral Submucous Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Preven* 2021;22(Supplement 1):107-112.

24. Patil S, Al-Zarea BK, Maheshwari S, Sahu R. Comparative evaluation of natural antioxidants spirulina and aloe vera for the treatment of oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5(1):11-15.

25. Piyush P, Mahajan A, Singh K, Ghosh S, Gupta S. Comparison of therapeutic response of lycopene and curcumin in oral submucous fibrosis: A randomized controlled trial. *Oral Dis* 2019;25(1):73-79.

26. Arakeri G, Patil S, Maddur N, Rao Us V, Subash A, Patil S, Gao S, Brennan PA. Long-term effectiveness of lycopene in the management of oral submucous fibrosis (OSMF): A 3-years follow-up study. *J Oral Pathol Med*. 2020 Sep;49(8):803-808. doi: 10.1111/jop.13085. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32652683.

27. Patil S, Santosh BS, Maheshwari S, Deoghare A, Chhugani S, Rajesh PR. Efficacy of oxicard capsules in the treatment of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther*. 2015 Apr-Jun;11(2):291-4. doi: 10.4103/0973-1482.136023. PMID: 26148587.

28. Gupta A, Kumar S, Srivastava P, Rathi VC, Saxena S, Aggarwal A. Effect of trans retinoic acid on patients with oral submucous fibrosis-randomized single-blind monocentric study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2021;25(3):411-416

29. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Agrawal R, Khandelwal S, Hattori T, et al. Assessment of maximum bite force in pre-treatment and post treatment patients of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. *J Hard Tissue Biol* 2021;30(2):211-216.

30. Patil SR, Maragathavalli G, Ramesh DNSV, Rao KA, AlAnazi HM, Alshammari WF. Efficacy of hyaluronidase and dexamethasone intralesional injections in the management of oral submucous fibrosis. *J Pharm Negat Results* 2022;13:3495-3501.

31. Datarkar A, Akare A, Tayal S. Efficacy of Prednisolone Mouthwash in Management of Grade III Oral Submucous Fibrosis: A Newer Drug Regimen. *J Maxillofac Oral Surg*

2020;19(4):532-538.

32. Shrivastava S, Gurumurthy S, Doni B, Agrawal R, Patil SR, Ismail HS, et al. Efficacy of oil pulling in the management of oral submucous fibrosis: A preliminary study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2021;21.

33. Rao PK. Efficacy of alpha lipoic acid in adjunct with intralesional steroids and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):508-510.

34. Shetty P, Shenai P, Chatra L, Rao PK. Efficacy of spirulina as an antioxidant adjuvant to corticosteroid injection in management of oral submucous fibrosis. *Indian J Dent Res* 2013;24(3):347-350.

35. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217; PMCID: PMC3196245.

Funding source: This study did not receive any external funding.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest in this study. The study was designed, conducted, and analyzed by students and faculty affiliated with the Bachelor's Degree in Dentistry at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

Author, year	Study groups	Treatment	Age (years)	Gender (M/F)	Typology study
Patil et al. 2018 (9)	Total: 120 A: 60 with OSMF B: 60 with OSMF	A: 2 capsules of oxtard capsules twice a day for 3 months. B: 8 mg of lycopene in 2 divided doses of 4 mg for 3 months.	31.6 ± 12.7	64 M 56 F	Prospective clinical trial
Bohra et al. 2021 (12)	Total: 42 A: 21 with OSMF B: 21 with OSMF	A: Mix Kali Haldi powder and aloe vera gel in equal proportion 3 times a day for 3 months. B: intralesional injection of hydrocortisone and hyaluronidase for 6 weeks with antioxidant supplements	29.2 ± 5.3	29 M 13 F	Prospective clinical trial
Beenakumary et al. 2019 (13)	Total: 60 A: 30 with OSMF B: 30 with OSMF	A: 2 mg lycopene capsule daily twice daily by mouth for 3 months B: Lycopene capsule and dexamethasone injection, 2 mg daily for 3 months and intralesional injection of 0.5 mL of local anesthesia with 2 mL of dexamethasone twice a week.	H: 28.32 ± 6.69 M: 40.12 ± 5.16	40 M 20 F	Prospective clinical trial
Johny et al. 2019 (14)	Total: 45 A: 15 with OSMF B: 15 with OSMF C: 15 with OSMF	A: Lycored 16 mg daily for 3 months. B: LycoRed together with intralesional injection of hyaluronidase 1500 IU twice a week for 3 months. C: placebo capsules for 3 months.	No data available	No data available	Prospective clinical trial
Singh et al. 2016 (17)	Total: 74 A: 37 with OSMF B: 37 with OSMF	A: systemic aloe vera (juice) and topical aloe vera (gel) for 3 months. B: intralesional injection of hydrocortisone and hyaluronidase for 6 weeks with antioxidant supplementation for 3 months.	32.7 ± 10.3	63 M 11 F	Prospective clinical trial
Kanjani et al. 2019 (18)	Total 40 A: 20 with OSMF B: 20 with OSMF	A: Aloe vera gel along with physiotherapy. B: Antoxid together with physiotherapy	32.5	35 M 2 F	Prospective clinical trial
Patil et al. 2014 (20)	Total: 120 A: 60 with OSMF B: 60 with OSMF	A: 2 oxtard capsules twice a day. B: 5 mg of aloe vera gel for topical application three times a day	31.6 ± 12.7	64 M 56 F	Prospective clinical trial
Verma et al. 2022 (21)	Total: 204 A: 68 with OSMF B: 68 with OSMF C: 68 with OSMF	A: Hyaluronidase/Intralesional Dexamethasone for 6 weeks. B: Pentoxifilina 400 mg TDS. C: Eprisono hydrochloride. All three groups were administered Lycopene 10,000 µg for a period of 6 weeks	Between 21 y 30	140 M 64 F	Randomized prospective clinical trial
Patil et al. 2015 (24)	Total: 42 A: 21 with OSMF B: 21 con OSMF	A: 500 mg of spirulina in 2 divided doses for 3 months. B: 5 mg of aloe vera gel for topical application three times a day for 3 months. .	31.2 ± 12.4	24 M 18 F	Prospective clinical trial
Arakeri et al. 2020 (26)	Total: 400 A: 200 with OSMF B: 200 with OSMF	A: 8 mg lycopene in two divided doses of 4 mg daily for 3 months B: Placebo capsules for 3 months.	A: 29,9 ± 8,5 B: 28,8 ± 6,7	400 M	Prospective clinical trial
Patil et al. 2015 (27)	Total: 120 A: 60 with OSMF B: 60 with OSMF	A: 2 oxtardo capsules twice a day. B: placebo tablets twice daily for 3 months.	31.6 ± 12.7	64 M 56 F	Prospective clinical trial
Rai et al. 2019 (11)	Total: 119 A: 49 with OSMF B: 49 with OSMF C: 49 with OSMF	A: Capsule S M Fibro; WARREN NXGEN DIVISION, twice a day for 12 weeks. B: Turmix Tablet 3 times a day for 12 weeks. C: Turmix Tablet, 3 times a day for 12 weeks together with Turmix Mouthwash, 2 times a day for 12 weeks	33.43 ± 8.55	103 M 16 F	Single center randomized parallel group tria
Yadav et al. 2014 (19)	Total: 40 A: 20 with OSMF B: 20 with OSMF	A: weekly intralesional injection of 4 mg of Dexamethasone and 1500 I.U. of Hyaluronidase, daily for 3 months. B: Oral administration of two Turmix 300 mg tablets per day for 3 months.	39.35 ±12.3	31 M 9 F	Open-label, randomized intervention clinical trial
Sudarshan et al. 2012 (22)	Total: 20 A: 10 with OSMF B: 10 with OSMF	A: 5 mg of aloe vera gel applied topically three times a day for 3 months. B: antioxidant capsules twice a day for 3 months.	Between 17 y 40	No data available	Parallel randomized clinical trial
Rajbhoj et al. 2021 (23)	Total: 60 A: 30 with OSMF. B: 30 with OSMF	A: Curcumin gel (Curenex) B: Gel of aloe vera (Aloe Vera 100% relief)	Between 15 y 55	55 M 5 F	Trial with parallel group design
Piyush et al. 2019 (25)	Total: 90 A: 30 with OSMF B: 30 with OSMF C: 30 with OSMF	A: Curcumin tablets (300 mg) twice a day for a period of six months. B: Lycopene capsules (8 mg) twice a day for a period of six months. C: Placebo capsules once a day for a period of six months.	Between 17 y 70	70 M 20 F	Randomized clinical trial
Chandrasekar et al. 2021 (10)	Total: 40 A: 20 with OSMF B: 20 with OSMF	A: 5 mg of curcumin, twice a day, for 8 weeks. B: Curcumin mucoadhesive patch, twice a day, for 8 weeks.	30.17 ± 7.71	40 M	Randomized comparative clinical trial
Mahato et al. 2019 (15)	Total: 40 A:10 i.d. >35mm B:10 i.d. between 30.1 and 35 mm C: 10 i.d. between 20 and 30 mm D:10 i.d. <20mm	In the 4 groups, BIOCUMIN was administered twice a day for 3 months. Each tablet contained curcumin (500 mg), piperine (5 mg) and lycopene (25 mg).	34.75 ± 11.53	35 M 5 F	Comparative randomized clinical trial
Anuradha et. al 2017 (16)	Total: 120 A: 15 with OSMF B: 15 with OSMF C: 15 with OSMF	A: Spirulina 500 mg twice a day for 3 months + isometric exercises with the mouth for 20 minutes, twice a day B y C: Spirulina 500 mg twice a day for 3 months + exercises with a threaded conical screw and a mouth stretcher 10 times a day	Between 19-70	41 M 4 F	Randomized comparative clinical trial

Table 1. Study analyzed in the present study and its variables: Author and year, Study groups, Treatment, Age, Gender, Study design.

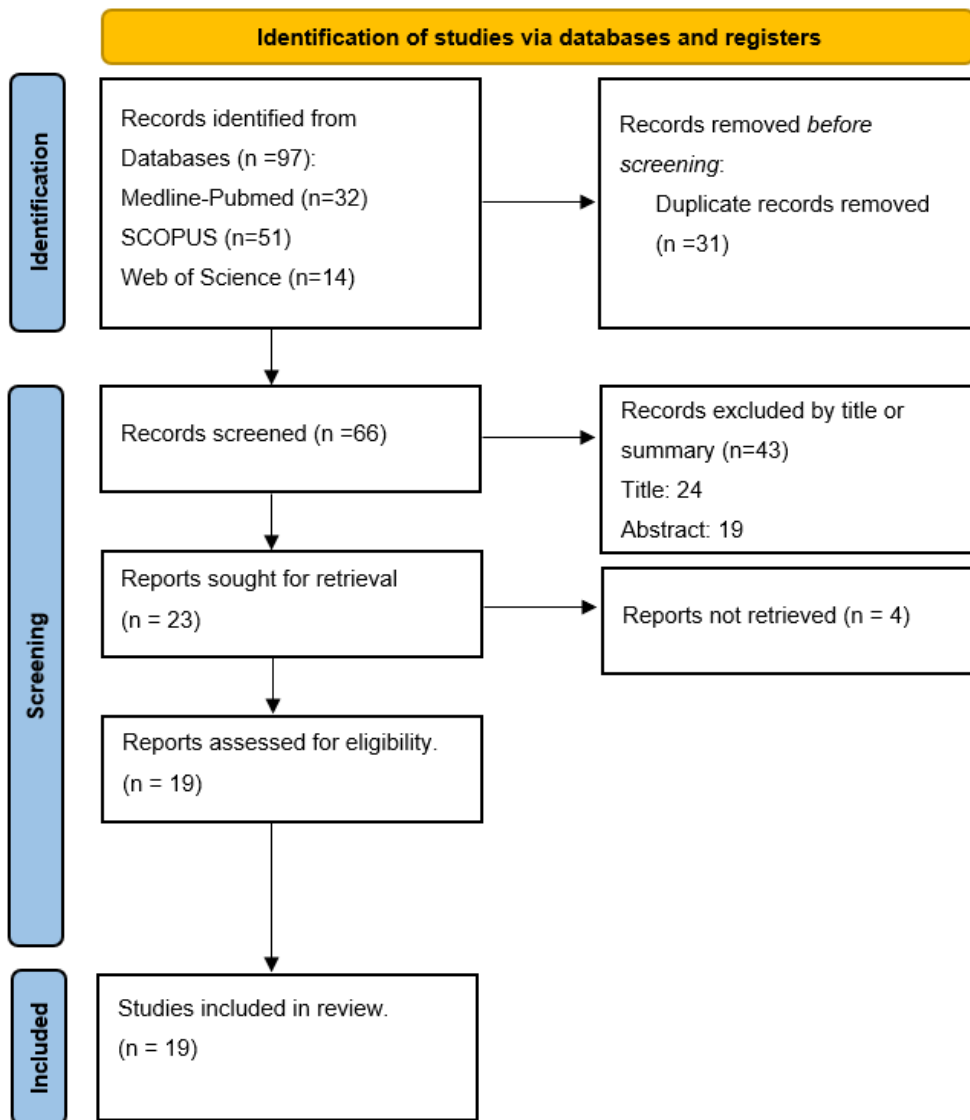


Table 2. Flowchart of the search and title selection process during the systematic review.

	Generate randomized sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding evaluation of results (detection bias)	Follow-up and exclusions (attrition bias)	Selective description (reporting bias)	Other biases
Patil y cols. 2018 (9)	?	?	+	+	+	-
Chandrashekar y cols. 2021 (10)	+	?	+	-	+	-
Rai y cols. 2019 (11)	+	+	+	-	+	+
Beenakumary y cols. 2019 (13)	-	?	+	+	+	-
Anuradha y cols. 2017 (16)	+	?	+	+	+	+
Singh y cols. 2016 (17)	?	+	+	+	+	-
Kanjani y cols. 2019 (18)	?	?	+	-	+	-
Yadav y cols. 2014 (19)	+	?	+	+	+	+
Mahato y cols. 2019 (15)	-	-	+	-	+	-
Patil y cols. 2014 (20)	?	?	+	+	+	+
Verma y cols. 2022 (21)	-	-	+	+	+	-
Bohra y cols. 2021 (12)	-	-	+	+	+	-
Sudarshan y cols. 2012 (22)	?	+	+	+	-	-
Johny y cols. 2019 (14)	-	-	+	+	+	-
Rajbhoj y cols. 2021 (23)	?	?	+	?	+	+
Patil y cols. 2015 (24)	?	?	+	+	+	+
Piyush y cols. 2019 (25)	?	?	+	+	+	-
Arakeri y cols. 2020 (26)	?	?	+	+	+	+
Patil y cols. 2015 (27)	?	?	+	+	+	+

Table 3. Measurement of the risk of bias of randomized studies according to the Cochrane guidelines.