



**USO DE CLONAZEPAM PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME  
DE BOCA URENTE  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo de investigación  
requisito para optar al  
Grado de Licenciado en  
Odontología

Estudiantes: Paula Aguilera Manríquez  
Miguel Legaza Subiabre  
Karen Vargas Petroschki

Docente Guía: Prof. Dr. Rodrigo Fuentes Cortés

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Paula:**

A mis padres, María Elena y José Luis, por ayudarme a hacer realidad mis sueños, por apoyarme a pesar de la adversidad.

A mis abuelos Margarita y Víctor, que tristemente hoy no me acompañan, pero fueron fundamentales en ayudarme a creer en mí misma y donde sea que estén sé que están muy orgullosos de mis logros.

A mi tía, Ruth, que sin esperar nada a cambio me ha apoyado y brindado su ayuda incondicional todos estos años.

A mi pololo, Gonzalo, por contenerme en los momentos más difíciles, por creer en mí y brindarme su amor y apoyo incondicional.

Y a mis amigos, por los buenos momentos, los no tan buenos, por darme una mano siempre que la necesité y hacer de este proceso mucho más ameno y entretenido.

### **Miguel:**

A mi familia, especialmente a mis padres Miguel y Elizabeth y hermanas Gabriela y Marcela por ayudarme a cumplir mis sueños, por las herramientas entregadas, por su constancia en el acompañamiento durante este proceso y por su amor incondicional.

A mi polola, Camila, por estar desde el comienzo de este camino, por ser un pilar fundamental durante el proceso de mi formación profesional y personal, quien me entrega su amor y compañía, me tendió la mano y me apoyo en todo momento para llegar a ser quien soy.

A mis amigos, por su confianza, por su compañía y por todos los buenos momentos vividos durante este largo camino.

Y a todos los docentes quienes me acompañaron, me entregaron conocimientos y marcaron una huella en mí como persona y futuro profesional.

### **Karen:**

A mi familia, especialmente a mi padres, María Elizabeth y Félix, por su amor y dedicación, agradezco su apoyo incondicional en todas las decisiones que he tomado, por darme las herramientas para lograr cada uno de mis sueños, por estar siempre a mi lado y acompañarme en cada paso, y por recordarme día a día lo importante que es la familia.

A mi pololo por enseñarme a creer en mí, por estar en este camino incondicionalmente, por incentivarme a ser mejor y contenerme cada vez que lo necesité. Gracias por tu amor y ayudarme a perseverar en este proceso.

Y a mis amigos que desde el inicio han estado a mi lado para crecer juntos, coincidir en nuestros caminos y permanecer ha sido un privilegio.

Agradecemos a la Doctora Daniela Lorca y a nuestro profesor guía Dr. Rodrigo Fuentes por estar siempre atento a nuestras dudas, destinar su tiempo en esta investigación y apoyarnos durante todo el proceso.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Síndrome de boca urente	2
2.2. Dolor	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: VALOR SOCIAL Y CIENTÍFICO	17
5. OBJETIVOS	18
5.1. OBJETIVO GENERAL	18
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
6. MATERIALES Y MÉTODOS	18
6.1. Tipo de estudio	18
6.2. Población objetivo	18
6.3. Muestra	18
6.4. Búsqueda sistemática	18
6.5. Criterios de inclusión y exclusión	19
6.6. Búsqueda de la literatura y selección de artículos	20
6.7. Estandarización	23
6.9. Definiciones variables de interés	24
6.10. Análisis de los datos	27
7. RESULTADOS	28
7.1. Descripción de los estudios y análisis	28
7.2. Evaluación de calidad metodológica	34
7.3 Evaluación de riesgo de sesgos	35

8. DISCUSIÓN	38
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

## **1. INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Boca Urente (SBU) es definido por la International Headache Society como “una sensación de ardor intraoral de la cual no hay una causa médica o dental que pueda ser encontrada”<sup>1</sup>. El SBU es descrito por los pacientes como una sensación de ardor en la mucosa oral en ausencia clínica de lesiones en la misma<sup>2</sup>, afecta principalmente a mujeres peri y posmenopáusicas<sup>3</sup>. Generalmente afecta la lengua (específicamente la punta y los bordes laterales), labios, paladar duro y blando. Sumado a la sensación de ardor, los pacientes pueden presentar dolor incesante de la mucosa oral, disgeusia y xerostomía<sup>2-3-4</sup>.

Se desconoce la etiopatogenia del SBU, aunque se han implicado diferentes factores psicológicos y biológicos. En efecto, el componente psicológico es importante en pacientes con SBU. Problemas como la depresión y la ansiedad juegan un papel importante en la modulación de la percepción del dolor y pueden aumentar o disminuir la transmisión nerviosa desde los receptores periféricos del dolor y así modificar la percepción individual del dolor<sup>4</sup>.

En algunos artículos, se ha considerado que el receptor GABA periférico juega un papel importante en la génesis de SBU ya que se expresa en gran medida en las fibras nerviosas y su activación altera la sensibilidad mecánica de estas fibras<sup>5</sup>. Los tratamientos propuestos para mejorar los síntomas del SBU incluyen sialogogos, anestésicos tópicos en enjuague, ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivos, compuestos herbales, ácido alfa lipoico, antihistamínicos, psicoterapia y acupuntura. La variedad de tratamientos actualmente en uso demuestra que no hay evidencia certera de cómo debería ser manejado el SBU<sup>3</sup>.

A pesar de la gran gama de tratamientos que existen, cada vez hay más pruebas que apuntan a la eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento del SBU<sup>4</sup> por los acercamientos o teorías de la etiopatogenia del SBU descritos.

Tan et al. demostraron la presencia de receptores GABA en las fibras nerviosas en lenguas de ratas y sugirieron la activación de los receptores GABA intraorales, mediante analgesia, explicando la acción analgésica del clonazepam<sup>6</sup>.

El clonazepam sistémico, es una benzodiazepina con efecto inhibitor del sistema nervioso central, usado como ansiolítico. Actúa como agonista de receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). La administración de clonazepam puede resultar en ligera inhibición del sistema nervioso central, acción anticonvulsiva, sedación ligera, relajación muscular y efecto tranquilizante <sup>1</sup>. A pesar de conocer el mecanismo de acción y los efectos del clonazepam, no existe consenso definido si su prescripción es un tratamiento efectivo en la reducción del ardor en el SBU.

La relevancia del estudio radica en reconocer la efectividad del clonazepam medida en ensayos clínicos realizados, para estimar los alcances de éxito y limitaciones de la terapia.

Por lo anterior, el acceso a estudios recientes da la posibilidad de formar un juicio clínico y esclarecer las controversias respecto al tratamiento del SBU. En base a la revisión de la literatura nace la siguiente interrogante ¿En pacientes que padecen Síndrome de Boca Urente el uso de clonazepam reduce el ardor?

Para responder la pregunta de investigación se seleccionaron artículos y publicaciones que hayan desarrollado investigación en base a ensayos clínicos, cohorte, casos y controles que utilizaron clonazepam para el tratamiento de SBU que hayan sido publicados en los últimos 10 años.

El propósito de esta revisión sistemática es analizar en la literatura la mejor evidencia disponible respecto al uso terapéutico del clonazepam en el manejo del Síndrome de Boca Urente.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Síndrome de boca urente**

#### **2.1.1. Concepto de Síndrome de Boca Urente**

El Síndrome de Boca Urente (SBU) es definido por la International Headache Society como “una sensación de ardor intraoral de la cual no hay una causa médica o dental que puede ser encontrada” <sup>1</sup> (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004). SBU es descrito por los pacientes como una

sensación de ardor en la mucosa oral en ausencia clínica de lesiones en ella <sup>7</sup>. Generalmente afecta la lengua (específicamente la punta y bordes laterales), labios, y paladar duro y blando <sup>4-8-9</sup>. El labio superior y la región mandibular-alveolar también pueden verse afectados, mientras que la mucosa bucal y el piso de la boca rara vez están afectados.<sup>7-8-10</sup> Sumado a la sensación de ardor, los pacientes pueden presentar dolor incesante de la mucosa oral, disgeusia y xerostomía <sup>7</sup>.

### 2.1.2. Epidemiología

El Síndrome de boca urente es un trastorno que se observa típicamente en sujetos de mediana edad y ancianos con un rango de edad de 38 a 78 años <sup>8-11</sup>. Es rara su presencia en pacientes menores de 30 años, y no se ha descrito nunca en niños o adolescentes <sup>12</sup>. Ocurre con más frecuencia en mujeres con una prevalencia general que varía del 0,7% al 7% y una prevalencia de hasta el 12% al 18% para las mujeres posmenopáusicas.<sup>8-13</sup>. Esta gran variabilidad probablemente se debe a los diversos criterios utilizados para el diagnóstico de SBU <sup>8</sup>. La proporción de mujeres a hombres es aproximadamente entre 7:1 y 5:1 <sup>8-11-14-15</sup>. La prevalencia parece aumentar con la edad tanto en hombres como en mujeres <sup>16</sup>. Actualmente hacen falta estudios que informen muestras epidemiológicas adecuadas de pacientes con SBU. Por lo tanto, su prevalencia parece estimarse de manera muy inexacta para lo cual el uso de un sistema de clasificación apropiado y consistente basado en una definición universalmente aceptada y criterios de diagnóstico estrictos es obligatorio, si se desea estimar con precisión la prevalencia de este síndrome <sup>8</sup>.

### 2.1.3. Fisiopatología

Se cree que la fisiopatología del SBU es multifactorial, que consta de factores biológicos y psicológicos <sup>17</sup>.

### 2.1.3.1. Factores biológicos

Evidencia reciente indica un mecanismo neuropático para la enfermedad, y la sintomatología parece estar mediada de forma periférica en al menos un subgrupo de pacientes <sup>18-19</sup>.

Se ha sugerido que una de las causas del SBU puede ser la pérdida de inhibición del nervio trigémino por daño en la cuerda del tímpano. Se ha demostrado la convergencia de la sensación del gusto con el dolor tanto en entornos clínicos como experimentales. La cuerda del tímpano, una rama del nervio facial proporciona sensación de gusto a los dos tercios anteriores de la lengua. Se ha demostrado que el daño unilateral puede resultar en un aumento de la sensación de ardor <sup>20-21</sup>.

Otro de los factores a considerar es la predisposición de mujeres posmenopáusicas a padecer SBU encontrando niveles más altos de hormona estimulante folicular y más bajos de estradiol <sup>22</sup>.

Se ha sugerido una posible asociación de la presentación de SBU con una alteración de los niveles de esteroides gonadales, suprarrenales y neuroactivos. Sugirieron que la ansiedad o el estrés prolongados podrían resultar en una desregulación y reducción de la producción de esteroides suprarrenales <sup>21</sup>.

Se le asocia a su vez el daño a fibras nerviosas periféricas presentando clínicamente como ardor, hormigueo y entumecimiento <sup>23</sup>, teniendo los pacientes una tolerancia disminuida al calor doloroso en la punta de la lengua.

Es bien conocida una relación íntima entre el quinto y el séptimo par craneal. La mucosa de la lengua está inervada tanto por el nervio facial a través de la cuerda del tímpano como por el nervio trigémino a través de la rama lingual. Estas 2 estructuras comparten una vía común en el camino hacia la lengua. El daño a cualquiera de los 2 nervios puede influir en el nervio intacto <sup>21</sup>.

### 2.1.3.2. Factores psicológicos

Los factores psicológicos incluyen ansiedad, depresión, trastornos compulsivos, estrés psicosocial y cancerofobia <sup>10-27</sup>. Muchos pacientes con SBU presentan altos niveles de

ansiedad y depresión, así como alivio del dolor después de la administración adecuada de fármacos/medicamentos psicotrópicos, como antidepresivos o benzodiacepinas <sup>8</sup>.

#### 2.1.4. Etiología

La etiología parece ser compleja y en un largo número de pacientes probablemente involucra interacciones entre factores locales, sistémicos y/o psicológico; incluso en algunos pacientes es idiopático <sup>19</sup>. Particularmente se ha visto como síntomas frecuentes boca seca y alteraciones del gusto <sup>12</sup>.

Se acepta comúnmente que la etiología del SBU es multifactorial e implica la interacción entre entidades locales y sistémicas <sup>21</sup>.

##### 2.1.4.1. Factores locales

Dentro de los factores locales se consideran enfermedades odontogénicas o de las mucosas <sup>14-25-26</sup>, prótesis mal ajustadas, hábitos parafuncionales, anomalías dentales, reacciones alérgicas, factores químicos, galvanismo, alteraciones del gusto, xerostomía <sup>27</sup> reacciones hipersensibles, infección viral, micótica o bacteriana, pudiendo producir ardor oral por irritación directa de la lengua o de otras superficies de la mucosa bucal. <sup>14-25-26</sup>. Pero sólo hay pruebas sólidas de traumatismo del nervio local, hábitos parafuncionales orales y disfunción de las glándulas salivales <sup>8</sup>.

Diversos estudios sugieren que este síndrome podría ser un trastorno neuropático por las disfunciones sensoriales y quimiosensoriales que produce <sup>28</sup>, principalmente asociado a lesión del nervio periférico <sup>8</sup>.

Dentro de los hábitos parafuncionales se consideran el bruxismo, apretar los dientes y empujar la lengua, relacionado con niveles de ansiedad más altos, influenciado por factores exógenos como: sucesos estresantes, abuso de alcohol, patologías psiquiátricas y neurológicas <sup>8</sup>.

La disfunción de glándulas salivales producida, por ejemplo, por la radioterapia produce una disminución del flujo salival y se asocia a una mayor incidencia de SBU

<sup>8</sup>. Algunos casos de SBU se debe a la reducción de saliva o de una disminución de componentes salivales (glicoproteínas) <sup>8-28</sup>.

#### 2.1.4.2. Factores sistémicos

Los factores sistémicos consisten en alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, diabetes y menopausia), complejo vitamínico B, deficiencias de hierro y zinc, anemia, anomalías gastrointestinales, medicación, síndrome de Sjogren y reflujo esofágico <sup>27</sup>. Pueden influir en la prevalencia, el desarrollo y la gravedad de los síntomas de SBU.

Existe una gran asociación entre SBU y etapas peri y postmenopáusicas, informando un inicio de dolor desde 3 años antes hasta 12 años después de la menopausia <sup>8-23</sup> asociado a los cambios hormonales producidos.

La asociación entre SBU y deficiencias nutricionales es que los pacientes presentan niveles bajos de vitaminas B1, B2, B6 Y B12. También se reportan niveles bajos de ácido fólico y hierro <sup>8-9</sup>.

#### 2.1.5. Características clínicas

En el Síndrome de boca urente se describe una "variedad de síntomas orales crónicos que a menudo aumentan de intensidad al final de cada día y que rara vez interfieren con el sueño <sup>23-29</sup>. Existen dos características clínicas que definen este síndrome: una "tríada sintomática", con dolor incesante de la mucosa oral, disgeusia y xerostomía; y "sin signos" de lesión (es) u otros cambios detectables en la mucosa oral, incluso en el área o áreas dolorosas. Hay otras formas frecuentes de presentación, como lo son las formas "oligosintomáticas" (dolor y disgeusia o dolor y xerostomía) o "monosintomáticas" (sólo dolor) <sup>8</sup>.

##### 2.1.5.1. Dolor

Es un síntoma cardinal de SBU, tienen una sensación de ardor en la mucosa oral <sup>8-23</sup>, pero también se ha informado de sensaciones de hormigueo y entumecimiento de la mucosa <sup>9-10</sup>. El inicio del dolor es espontáneo y sin ningún factor desencadenante <sup>8-23</sup>.

Para cumplir con los criterios diagnósticos los episodios de dolor deben ocurrir de forma continua durante al menos 4 a 6 meses, deben ser continuos durante todo o casi todo el día, rara vez deben interferir en el sueño, nunca debe empeorar, pero puede aliviarse al comer y beber. Pueden durar 12 años o más, con una duración promedio de 3-4 años, la intensidad de dolor varía de leve a severo, siendo el dolor moderado el más frecuente <sup>8</sup>.

#### 2.1.5.2. Disgeusia

Se presenta en casi el 70% de los pacientes <sup>8-23-37</sup>, el sabor suele ser amargo, metálico o ambos <sup>8</sup>.

#### 2.1.5.3. Xerostomía

El 46-67% de los pacientes con SBU relatan sequedad bucal <sup>8-23-29</sup>. Se puede detectar alteraciones en cantidad y/o calidad, la reducción de flujo es el hallazgo más común, pero también podemos encontrar cambios en la composición <sup>8</sup>.

#### 2.1.5.4. Hallazgos orales

En la boca debe haber una ausencia completa de lesiones, incluyendo las zonas dolorosas, podemos pesquisar disfunción de glándulas salivales y hábitos parafuncionales <sup>8</sup>.

#### 2.1.6. Clasificación

En la literatura, se describen 2 clasificaciones para el Síndrome de Boca Urente. La primera fue realizada en el año 1989 por Lamey y Lewis <sup>38</sup>, la cual está basada en la

frecuencia que se presenta el dolor y su intensidad, de esta manera encontramos 3 tipos:

- **TIPO I:** El dolor se encuentra ausente al despertar, comenzado a desarrollarse a las últimas horas de la mañana, aumentando gradualmente la intensidad durante el día, llegando a su intensidad máxima al anochecer. Afecta al 35% de las personas con SBU, asociado generalmente a alteraciones sistémicas como déficit nutricional, diabetes mellitus, etc <sup>39</sup>.
- **TIPO II:** El dolor se encuentra continuo y constante durante todo el día y la noche. Afecta al 55% de los pacientes que padecen SBU <sup>39</sup>.
- **TIPO III:** El dolor se presenta de forma intermitente, es decir, hay días donde no hay sintomatología. Afecta a un 10%<sup>39</sup>.

La segunda corresponde a la descrita por Scala et al., la cual clasifica clínicamente según la etiopatogenia del síndrome en 2 tipos <sup>8</sup>:

- **SBU Primario:** En el cual es principalmente idiopático, donde causas locales y sistémicas no son identificables.
- **SBU Secundario:** Resultante de condiciones patológicas sistémicas o locales que generan la patología, por lo tanto, potencialmente sensible a la terapia dirigida a la etiología.

#### 2.1.7. Diagnóstico

La International Association for the Study of Pain (IASP) dio directrices del diagnóstico al definir al Síndrome de Boca Urente como una “entidad nosológica caracterizada por el dolor al menos de 4 a 6 meses” <sup>40</sup>, sin embargo, el criterio diagnóstico no se encuentra definido aún y es muy heterogéneo <sup>40</sup>.

La presentación clínica típica de un paciente con Síndrome de Boca Urente correspondería a una mujer posmenopáusica de 4ta a 6ta década con diversas comorbilidades médicas<sup>41</sup>. Además, se propone que el SBU se caracteriza principalmente por una triada de síntomas característicos <sup>42</sup>:

- Dolor en mucosa oral: ardor, hormigueo, escozor, etc
- Gusto alterado (disgeusia): percepción alterada del gusto.

- Xerostomía.

Por otro lado, dentro de la sintomatología, pueden presentarse pacientes “monosintomáticos” con solo dolor y “oligosintomáticos” quienes presentan varios síntomas. En cualquier caso, los detalles específicos del síntoma principal (dolor) representan el criterio de inclusión diagnóstica fundamental para el Síndrome de Boca Urente. Estos detalles incluyen ardor oral bilateral y dolor que:

- Se experimenta de manera profunda dentro de mucosa oral
- Es incesante durante al menos 4-6 meses
- Es continuo durante todo o casi todo el día
- Rara vez interfiere con el sueño
- Nunca empeora, pero puede aliviarse al comer y beber.

Por otra parte, para apoyar el diagnóstico, puede provenir de la identificación de otros síntomas comunes adicionales, como:

- La aparición de otros síntomas orales, como disgeusia y/o xerostomía
- La presencia de anomalías sensoriales (quimiosensoriales)
- La presencia de cambios de humor y/o alteraciones específicas en los rasgos de personalidad <sup>8</sup>.

Es prudente que el profesional de la salud obtenga un historial médico y dental claro y detallado, así como un examen clínico oral completo, incluyendo los estudios de laboratorio si son indicados. Por otra parte, un examen neurológico puede ser útil, a menos que existan deficiencias marcadas. Si se descartan todas las demás causas de los síntomas del ardor y/o el paciente no responde a un curso normal de tratamiento, es razonable pensar en un diagnóstico de SBU primario <sup>42</sup>.

#### 2.1.8. Tratamientos

No existe consenso respecto al tratamiento efectivo para el SBU y el manejo de la sintomatología es uno de los mayores desafíos relacionados con esta patología <sup>43</sup>. Existe una amplia gama y heterogeneidad en los tratamientos para el SBU, algunos son:

#### 2.1.8.1. Farmacológicos:

- **Acido alfa lipoico:** Corresponde a un potente antioxidante con su principal uso en la prevención y tratamiento de la neuropatía diabética al disminuir el daño oxidativo del sistema nervioso <sup>44</sup>. De acuerdo con una revisión sistemática, una de las intervenciones que podría ayudar en el tratamiento del SBU es el uso sistémico del ácido alfa lipoico (ALA)<sup>45</sup>.
- **Anticonvulsivos:** Fármacos que reducen la entrada de calcio en las células nerviosas, generando a su vez una reducción en la liberación de neurotransmisores como noradrenalina y sustancia P. Se ha utilizado en el tratamiento del SBU y en estudios se ha observado que, por ejemplo, la pregabalina ha sido útil y beneficiosa en pacientes que padecen SBU y no responden a los ISRS <sup>46</sup>. Por su parte, la gabapentina también ha reportado resultados favorables en pacientes con SBU <sup>47-48</sup>.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** El mecanismo de acción y el rol en el manejo del dolor aún no se ha explorado completamente, estos fármacos presentan mayor selectividad en sus efectos sobre los receptores del SNC, por lo que tienden a producir menores efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos <sup>49</sup>.
- **Anestésicos tópicos:** Se ha estudiado el uso de anestésicos tópicos como diclonina, donde se concluyó que ayuda a reducir la sintomatología asociada al gusto, sin embargo, no generó mejoras a nivel de la percepción del dolor, lo que podría sugerir que el SBU puede ser un desorden de las vías periféricas del dolor en algunos pacientes <sup>50</sup>.
- **Capsaicina:** Se ha demostrado que el uso sistémico de capsaicina 0,25% vía oral es efectivo en el tratamiento de la sintomatología referida al SBU a corto plazo de 1 mes, sin embargo, pueden aparecer importantes efectos gastrointestinales por un uso más prolongado en el tiempo <sup>51</sup>. Incluso se ha observado que el uso de la capsaicina tópica puede mejorar el malestar de los pacientes con SBU, especialmente durante el primer mes de terapia, pero es más efectivos para pacientes en los que predomina el componente neuropático del síndrome <sup>52</sup>.

- **Clonazepam:** Corresponde a una de las benzodiazepinas más utilizadas, actúa como agonista sobre los receptores GABAA, que se encuentran distribuidos de manera periférica y central. Se prefiere el clonazepam por sobre otras benzodiazepinas ya que tiende a unirse a los receptores centrales, llevando un fuerte efecto sobre el sistema serotoninérgico del cerebro y además presenta una vida media más larga que conduce a menor probabilidades de sufrir síndrome de abstinencia luego de la interrupción del tratamiento <sup>5</sup>.

Los cambios en la tolerancia al calor, la disgeusia y el aumento de la excitabilidad del reflejo que tienden a presentar estos pacientes están relacionados con la disfunción del sistema dopaminérgico a nivel central. Esta disfunción justificaría la administración sistémica de fármacos antiepilépticos como gabapentina y clonazepam <sup>19</sup>. En el caso del clonazepam se publican resultados de una mejora de hasta el 50% de la sintomatología <sup>53</sup>.

#### 2.1.8.2. No farmacológicos

- **Terapia cognitivo- conductual:** Se ha demostrado que la terapia cognitivo conductual ayuda a reducir la ansiedad, y por consiguiente disminuye también el dolor en estos pacientes, por lo que es una alternativa importante a los métodos de tratamiento convencionales <sup>54-55</sup>.
- **Acupuntura:** resultados de estudios han demostrado que la acupuntura tiene efectos en la microcirculación oral, lo que resulta en una variación significativa en el patrón vascular que se asocia con una reducción significativa de la sensación de ardor después de 3 semanas de tratamiento. Por lo que la acupuntura puede ser una opción viable en el tratamiento del síndrome <sup>56-57</sup>.
- **Terapia láser o bio fotomodulación:** En los últimos años, el uso de láseres bioestimulantes ha propuesto en varios campos médicos para el tratamiento de condiciones de dolor crónico y agudo, a través de la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno, incrementando la vascularización de la zona y disminuyendo las alteraciones en la conducción del impulso nervioso, por lo tanto, es claro que el láser ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio y analgésico <sup>58</sup>.

## **2.2. Dolor**

### **2.2.1. Concepto**

El dolor según la International Association for the Study of Pain (IASP) es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño, por lo tanto, el dolor es subjetivo<sup>30</sup>. De esta definición se desprenden varios conceptos importantes. El primero, que el dolor es una experiencia subjetiva y por tanto diferente para cada individuo; el segundo es la existencia o no de una lesión tisular real, es decir no es necesaria la presencia de una lesión morfológica que justifique el dolor de un paciente (Melzack y Katz, 2006)<sup>31</sup>.

### **2.2.2. Componentes del dolor**

El dolor que experimenta un individuo es el resultado de una interacción de múltiples variables biológicas, psicológicas, sociales y culturales. Melzack considera que la interacción de dichas variables determina un sistema funcional cerebral que ha denominado neuromatriz, que sería el responsable de dar unas características personales a la percepción dolorosa (Melzack, 1999)<sup>31</sup>.

Melzack y Cassey, definen el dolor como una experiencia perceptiva tridimensional describiendo 3 componentes de la experiencia dolorosa:

- Dimensión sensitivo-discriminativa: son las cualidades estrictamente sensoriales del dolor como localización, intensidad, cualidad, características espaciales y temporales.
- Dimensión cognitiva-evaluadora: le suma a lo anterior, el valor del significado de lo que está ocurriendo y de lo que pueda ocurrir.
- Dimensión afectivo-emocional: la sensación dolorosa despierta un componente emocional en el que confluyen deseos, esperanzas, temores y angustia<sup>31</sup>.

### **2.2.3. Tipos de dolor**

Según el tiempo de evolución y la distinción más utilizada es diferencias el dolor en agudo y crónico. Dolor agudo es de instalación reciente y con duración menor a 3 meses. Dolor crónico es aquel que persiste a la causa original y tiene más de 3 meses de duración <sup>32</sup>. El dolor agudo produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta, localizada, se acompaña de ansiedad y de signos físicos autonómicos (taquicardia, hipertensión, taquipnea, íleo, náuseas, vómitos, sudoración, palidez, entre otros). Mientras que el dolor crónico se asocia con cambios de la personalidad y depresión (tristeza, pérdida de peso, insomnio, desesperanza), convirtiéndose el dolor, ya no en un síntoma como en el caso del dolor agudo, sino en una enfermedad <sup>33</sup>. En la mayoría de los casos se requiere un enfoque terapéutico multidisciplinario.

#### 2.2.4. Medición del dolor

Definir el dolor es complejo, puesto que es una experiencia individual y subjetiva, esta dificultad para evaluar el dolor hace que se recurra a instrumentos que sean fácilmente comprensibles y que tengan validez <sup>34</sup>. La evaluación válida y confiable del dolor es esencial para la investigación y la atención clínica efectiva; es necesaria para evaluar el tipo de dolor, si el manejo del dolor es adecuado, si se requieren cambios de dosis de analgésicos y si se requieren intervenciones adicionales <sup>35</sup>. Para esto se utilizan escalas y cuestionarios validados, facilitando la comunicación entre paciente y tratante.

##### 2.2.4.1. Escala visual análoga (VAS)

Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menos intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente

que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.2. Escala descriptiva simple o de valoración verbal (Verbal Rating Scale [VRS])

Muestra palabras donde el paciente elige, reflejando la intensidad del dolor. Desde Ausencia del dolor (0), dolor leve (1), dolor moderado (2), dolor severo (3), hasta dolor atroz (4). Como cualquier otro tipo de escala tiene el problema que la misma palabra puede tener significados diferentes para distintos pacientes<sup>36</sup>.

#### 2.2.4.3. Escala numérica (EN)

Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad; el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado <sup>34</sup>. Otros autores la describen según Downie, 1978 como numerada del 0-100, siendo 0 dolor suave y 100 dolor insoportable <sup>36</sup>.

#### 2.2.4.4. Escala categórica (EC)

Se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas; expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y un equivalente numérico. Interpretándose como: 0 (nada), 4 (poco), 6 (bastante) y 10 (mucho)<sup>34</sup>.

#### 2.2.4.5. Escala visual analógica de intensidad

Consiste en una línea horizontal de 10 cm; en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.6. Escala visual analógica de mejora

Consiste en la misma línea de 10 cm; en el extremo izquierdo se refleja la no mejora y en el derecho la mejora total <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.7. Cuestionario de Dolor de McGill (MPQ)

Explora las esferas sensorial y afectiva/emocional, por lo tanto, tiene un abordaje multidireccional del fenómeno doloroso <sup>36</sup>. Consiste en que inicialmente se localiza corporalmente el dolor, solicitando al paciente que señale la zona dolorosa. Luego se aplica un test donde se les pide que escojan un adjetivo de cada 20 subclases de grupos de adjetivos que describen el dolor. En tercera instancia indica los cambios que experimenta el dolor y por último una escala de valoración subjetiva que puntúa la intensidad del dolor de 1 a 5 <sup>36</sup>. Cada palabra se asocia a una puntuación específica. Los índices de dolor se calculan para la puntuación total, así como para cada dimensión. Es útil para diferenciar entre pacientes que tienen clases diferentes de dolor <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.8. Cuestionario de Dolor en español (CDE)

Dirigido a población general con dolor agudo o crónico. Cuestionario autoadministrado con varias dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.9. Cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico (CAD)

Dirigido a población general con dolor de una duración superior a 6 meses. Cuestionario autoadministrado de 31 ítems distribuidos en 6 subescalas. Sirve para explorar el afrontamiento del dolor crónico y sus áreas <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.10. Cuestionario DN4 (DN4)

Consta de 7 ítems referidos a síntomas y 3 referidos a la exploración. Una puntuación total de 4/10 o mayor sugiere dolor neuropático. Validado en 15 idiomas incluyendo el español <sup>34</sup>.

#### 2.2.4.11. The LANSS Pain Scale

Contiene 5 síntomas y dos ítems de examen clínico. Una puntuación de 12 o más de 24 posibles, sugiere dolor neuropático. Validada en español <sup>34</sup>.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En base a la revisión de la literatura nace la siguiente interrogante ¿En pacientes que padecen Síndrome de Boca Urente el uso de clonazepam reduce el ardor?

### **4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: VALOR SOCIAL Y CIENTÍFICO**

Dentro de la comunidad científica no se ha logrado determinar cuál es la opción terapéutica más efectiva del SBU. Hoy en día existe una cantidad importante de estudios que intentan orientar el tratamiento de este síndrome, probando diferentes tipos de fármacos y/o terapias para poder dar solución a la parte de la población que padece de esta enfermedad. En base a la información disponible, una revisión sistemática puede contribuir a la estandarización del manejo terapéutico del SBU.

Se ha encontrado evidencia científica de la efectividad del uso del clonazepam, que, a pesar de conocer el mecanismo de acción y sus efectos, no existe consenso definido si su prescripción es un tratamiento efectivo en la reducción del ardor en el SBU.

En la literatura, se evidencia con más frecuencia en mujeres con una prevalencia general que varía del 0,7% al 7% y una prevalencia de hasta el 12% al 18% para las mujeres posmenopáusicas <sup>8-13</sup>, por lo que orientar hacia un tratamiento efectivo y estandarizado, podría mejorar la calidad de vida de un porcentaje no menor de la población.

La relevancia del estudio radica en reconocer la efectividad del clonazepam medida en ensayos clínicos realizados, para estimar los alcances del éxito y limitaciones de la terapia.

Por lo anterior, el acceso a estudios recientes da la posibilidad de formar un juicio clínico y esclarecer las controversias respecto al tratamiento del SBU. Por otra parte, podrá ser un estudio para generar conocimiento para futuras investigaciones.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Analizar en la literatura la mejor evidencia disponible respecto al uso terapéutico del Clonazepam en el manejo del Síndrome de Boca Urente.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir nivel de recuperación según sexo, edad y cambios en la percepción del ardor con el uso del clonazepam, que se evidencia en la literatura
- Reconocer dosis, extensión de tratamiento y vía de administración del clonazepam con mejores resultados para la disminución del ardor según lo encontrado en la literatura.
- Identificar según la literatura las reacciones adversas asociadas al uso de clonazepam.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1. Tipo de estudio**

Revisión sistemática.

### **6.2. Población objetivo**

Artículos que utilicen como tratamiento del síndrome de boca urente al clonazepam.

### **6.3. Muestra**

Artículos publicados en los últimos 10 años sobre tratamientos en síndrome de boca urente y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **6.4. Búsqueda sistemática**

Se realizó una búsqueda electrónica sin limitación de idioma.

Se utilizaron las bases de datos en línea: PubMed, Lilacs, Cochrane Library, SCOPUS Database y Web of Science mediante los navegadores Google Chrome y Mozilla Firefox.

Las palabras claves utilizadas fueron en base al acrónimo PIO descrito en la tabla I:

Población o problema (P)	Paciente que padecen síndrome de boca urente
Intervención (I)	Clonazepam
Resultados (O)	Cambios en la apreciación de la sintomatología del dolor urente.

Tabla I. Acrónimo PIO

## 6.5. Criterios de inclusión y exclusión

### 6.5.1. Criterios de inclusión

Artículos publicados desde el año 2010 al 2020, artículos que utilicen escalas como instrumentos de medición del ardor. Estudios en humanos. Diseños de estudio “Casos y controles”, “Cohorte”, “Ensayos clínicos” y “estudios retrospectivos”. Estudios donde se utilice el clonazepam para el tratamiento del ardor en el Síndrome de Boca Urente.

### 6.5.2. Criterios de exclusión

Artículos duplicados en 2 o más bases de datos, artículos que no coinciden con pregunta y objetivos de la investigación, artículos sin las variables suficientes (N° de muestra, número de pacientes por sexo, edad promedio, Escala de dolor utilizada, período de seguimiento, duración del tratamiento, dosis, vía de administración y nivel de recuperación) y otras publicaciones de artículos informativos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, reportes de casos, cartas al editor.

## 6.6. Búsqueda de la literatura y selección de artículos

Se hizo una búsqueda bibliográfica por términos MESH, previamente seleccionados por los 3 investigadores, en las bases de datos (5) PUBMED, LILACS, COCHRANE LIBRARY, WEB OF SCIENCE y SCOPUS DATABASE, obteniendo un total de 145 artículos (Tabla II).

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Límites de búsqueda	N° de artículos
PUBMED	"Burning mouth syndrome" [Mesh] OR "glossodynia" [Mesh] OR "glossalgia" [Mesh] OR "stomatodynia" [Mesh] AND "clonazepam" [Mesh]	Year: 2010-2020 Humans Clinical trial Randomized controlled trial	7
LILACS	"Burning mouth syndrome" AND "clonazepam"	Year: 2010-2020 Ensayo clínico controlado	20
COCHRANE LIBRARY	"Burning mouth syndrome" AND "clonazepam"	Titule, abstract, keywords Year: 2010-2020 Trials	15
SCOPUS database	"Burning mouth syndrome" OR "glossodynia" OR "glossalgia" OR "stomatodynia" AND "clonazepam"	Titule, abstract, keywords Year: 2010-2020 Document type: Article	53
WEB OF SCIENCE	"Burning mouth syndrome" AND "clonazepam"	Year: 2010-2020 document type: Article	50
TOTAL	145		

Tabla II: Llave de búsqueda por bases de datos y número de artículos encontrados.

Posteriormente cada investigador (3), previamente estandarizados, hizo la búsqueda de los estudios de forma independiente y verificar que todos realizaron la misma búsqueda con igual cantidad de resultados. Luego se procedió a hacer un primer filtro con la lectura de título y resumen de los estudios, para después, también de forma independiente aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Los 3 investigadores compararon los artículos elegidos por cada uno, obteniendo por consenso de la lectura del título y resumen 42 artículos. Se excluyeron 32 artículos duplicados: 5 en Lilacs, 5 en Cochrane Library, 7 en SCOPUS Database y 15 de Web of Science. Se aplicaron los criterios de exclusión e inclusión y se excluyeron 2 artículos por diseño de estudio y por ausencia de variables a estudiar 1 artículo, quedando un resultado total de 7 artículos para realizar este estudio (Tabla III). El proceso de selección se muestra en Figura 1.

TÍTULO	AUTORES
Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study	Rodríguez de Rivera E, López-López J, Chimenos-Küstner E.
The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome	Juriscic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV.
A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome	Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, Broccoletti R.
A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome.	Heckmann M, Kirchner E, Grushka M, Wichmann M; Hummel T.
Effectiveness and safety of clonazepam, pregabalin, and alpha lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome	Çınar S, Kartal D, Pergel T, Borlu M.
Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study	Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC.
Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: A retrospective pilot study	Amos K, Yeoh SC, Farah CS.

Tabla III: Lista de estudios seleccionados para analizar.

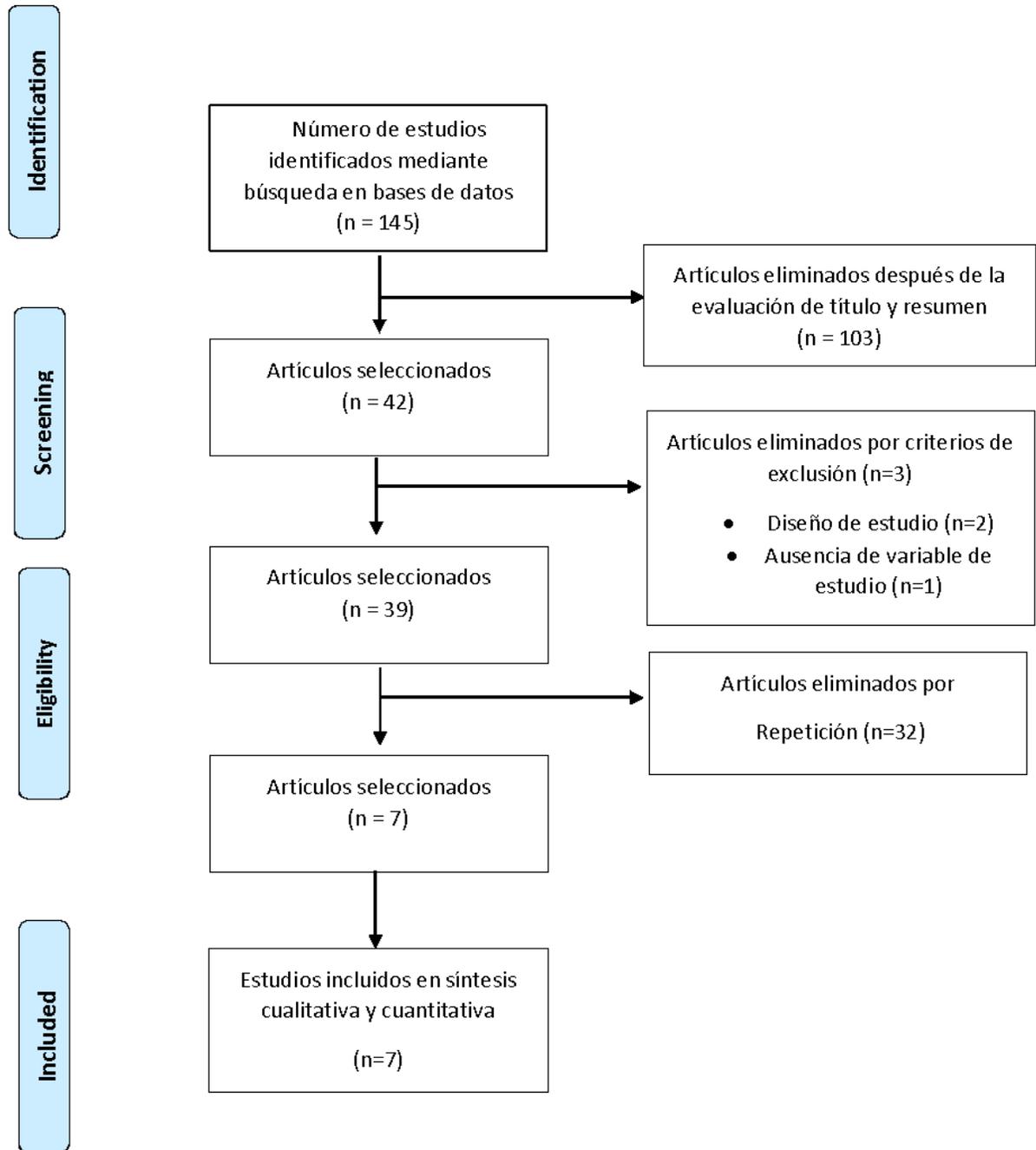


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

## **6.7. Estandarización**

El proceso de estandarización para los evaluadores se realizó en 3 etapas. La primera etapa constó en que cada investigador (3) probó la llave de búsqueda en cada base de datos obteniendo un número de artículos determinado, para luego comparar los artículos obtenidos, esto con el fin de estandarizar la búsqueda y disminuir los sesgos de selección de la muestra. La segunda etapa se realizó con cada investigador (3) donde de manera individual y secreta, cada uno leyó los títulos y los resúmenes de los 145 artículos para luego en una reunión, comparar los estudios elegidos, llegar a un consenso, aplicar los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo la muestra definitiva de artículos a analizar. La tercera etapa se realizó seleccionando 4 artículos de la muestra definitiva de artículos donde cada investigador (3) relleno la base de datos de manera individual y secreta, para posteriormente comparar los resultados y en una reunión llegar a consenso de cómo sería la forma correcta de recoger los datos necesarios para la investigación, y así disminuir el sesgo de información y selección.

## **6.8. Extracción de datos**

La recogida de datos fue realizada por 3 examinadores independientes para identificar y seleccionar los estudios encontrados a través de la búsqueda en las bases de datos escogidas mediante la lectura del título y resumen de los estudios. Los desacuerdos en la elección de los estudios se resolvieron a través de discusión entre los examinadores.

Posteriormente se pasa a la siguiente etapa donde se realiza la lectura completa de los textos, para esta lectura se consideraron solo los estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos duplicados entre bases de datos se excluyeron.

En cada uno de los estudios seleccionados se realiza la extracción de datos para ser ingresados en una base de datos en Excel 2016, considerando las siguientes variables: año de publicación, diseño de estudio, muestra, sexo, edad, escala de dolor, período de seguimiento, duración del tratamiento, dosis, vía de administración, nivel de recuperación y reacciones adversas.

## **6.9. Definiciones variables de interés**

### Definiciones conceptuales y operacionales

#### **6.9.1. Año de publicación**

6.9.1.1. Definición conceptual: año en que se publicó el artículo científico.

6.9.1.2. Definición operacional: año en que fue publicado el artículo, será tratada como una variable cuantitativa de tipo discreta, la cual toma valores entre los años 2010 y 2020

#### **6.9.2. Diseño de estudio**

6.9.2.1. Definición conceptual: plan o estrategia que se desarrolla para obtener la información que se requiere en una investigación y responder al planteamiento <sup>59</sup>.

6.9.2.2. Definición operacional: se va a considerar el diseño descrito por los autores en las publicaciones, incluyendo ensayos clínicos, cohortes y casos y controles. Variable cualitativa nominal.

#### **6.9.3. Muestra**

6.9.3.1. Definición conceptual: subgrupo de la población o universo, sobre los cuales se habrán de recolectar los datos o realizar la intervención <sup>59</sup>.

6.9.3.2. Definición operacional: número de individuos que los autores incluyen para hacer el estudio. Variable cuantitativa discreta.

#### **6.9.4. Sexo**

6.9.4.1. Definición conceptual: corresponde a las características biológicas, anatómicas, fisiológicas y genéticas de las personas, sea hombre o mujer.

6.9.4.2. Definición operacional: personas involucradas en los estudios, que los autores definen como hombre o mujer.

La variable será tratada como una de tipo cualitativa nominal. (Número de hombres y mujeres).

#### **6.9.5. Edad**

6.9.5.1. Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

6.9.5.2. Definición operacional: se va a entender como edad propiamente tal y rangos etarios o promedios reportados por el grupo de investigación de cada artículo. Corresponde a una variable cuantitativa discreta.

#### **6.9.6. Escala de dolor**

6.9.6.1. Definición conceptual: escala que se utiliza para medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores.

6.9.6.2. Definición operacional: se va a entender como la escala que ocupen los autores para la medición del dolor de sus estudios, pudiendo ser: Escala visual análoga (VAS), Cuestionario de dolor de McGill, escala de dolor numérica (NRS), LANNS Pain scale, escala numérica verbal (VNS) y escala numérica de 11 puntos. Variable cualitativa nominal

#### **6.9.7. Periodo de seguimiento**

6.9.7.1. Definición conceptual: espacio de tiempo que incluye todo el desarrollo de un acontecimiento o acción.

6.9.7.2. Definición operacional: espacio de tiempo en que se realiza el seguimiento a los pacientes en los estudios incluidos. Será medida como una variable cuantitativa discreta

#### **6.9.8. Duración del tratamiento**

6.9.8.1. Definición conceptual: período de tiempo durante el cual se administra un medicamento, fármaco o terapia.

6.9.8.2. Definición operacional: período de tiempo por el cual es administrado el tratamiento con clonazepam en los distintos estudios. Será medida en rangos de tiempo dependiendo de la información encontrada en los estudios. Será tratada como una variable cuantitativa discreta.

#### **6.9.9. Dosis**

6.9.9.1. Definición conceptual: cantidad de algo, especialmente la de un medicamento o una droga que se ingiere en una toma.

6.9.9.2. Definición operacional: La cantidad y la concentración de clonazepam utilizado. Esta variable será tratada como una variable cuantitativa continua.

#### **6.9.10.Vía de administración**

6.9.10.1. Definición conceptual: es la ruta de entrada por la cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos o sitio donde se coloca un compuesto farmacológico, el cual ejercerá una acción local o sistémica (también denominada general).

6.9.10.2. Definición operacional: La forma de entrada del clonazepam al organismo. La variable será trabajada como una de tipo cualitativa nominal. Los valores que puede tomar pueden ser: Local, Sistémica o No indica.

#### **6.9.11.Nivel de recuperación**

6.9.11.1. Definición conceptual: grado de curación o restauración de la salud, ya sea total o parcial de un organismo enfermo o dañado.

6.9.11.2. Definición operacional: corresponde al grado de mejoría de sintomatología del ardor presentado en los casos de las investigaciones. Se trabajará como una variable

cualitativa de manera ordinal, basándose en la variación que se obtuvo en los puntajes de las escalas.

#### **6.9.12.Reacciones adversas**

6.9.12.1. Definición conceptual: es toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco.

6.9.12.2. Definición operacional: todas las reacciones o complicaciones referidas estrictamente a la utilización del fármaco clonazepam. En los artículos donde no se menciona se va a considerar como “no especifica”. La variable será de tipo cualitativa nominal.

#### **6.10. Análisis de los datos**

Se realizó una base de datos en Excel 2016, sobre el cual se realizó el análisis estadístico.

El análisis consistió en analizar los estudios en relación a los resultados obtenidos de ellos con relación a la disminución del ardor en relación al consumo de clonazepam.

Se analizó descriptivamente que estudio obtuvo mejores resultados, en relación a tiempo de tratamiento, dosis y vía de administración.

Por otra parte, se analizó la edad promedio de cada estudio en relación a los resultados obtenidos en la disminución del ardor, mediante una prueba de independencia de Pearson, en donde las hipótesis a contrastar son:

$H_0$ : Las dos variables son independientes.

vs

$H_1$ : Las dos variables están relacionadas

Y, por último, se analizó descriptivamente las reacciones adversas asociadas al consumo de clonazepam, en los estudios analizados.

Los análisis estadísticos y los gráficos han sido desarrollados en el software estadístico Stata 11.2.

Por otra parte, se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia por medio de la escala Jadad, para ensayos clínicos aleatorizados, y a través de la escala Newcastle - Ottawa para estudios de cohorte. Además, se realizó el análisis del riesgo de sesgos de cada estudio para lo cual se utilizó las herramientas RoB 2.0 y ROBINS I, según el diseño de estudio.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. Descripción de los estudios y análisis**

#### **7.1.1. Estadística Descriptiva**

A partir de los artículos seleccionados se analizó la base de datos de Excel 2016 donde estaban los artículos y el año de publicación encontrando estudios entre los años 2010 y 2018.

En relación con el diseño de estudio 5 de los 7 artículos son ensayos clínicos aleatorizados y 2 son estudios de cohorte.

Se observa en la tabla III, de los 7 artículos considerados, 4 fueron medidos con escala VAS y 3 con escala numérica de 10 puntos, debido a que son escalas distintas, no se podrán analizar en conjunto, por lo que los análisis se realizarán para ambos grupos. Por otro lado, se observa que los estudios tienen una extensión de tratamiento muy distinta entre sí, desde 3 semanas a 26 semanas (6 meses).

País	Año	Escala	Semanas	Muestra
Australia	2011	Numérica de 10 puntos	23,9	36
España	2010	VAS	26	66 (33 placebo y 33 clonazepam)
Turquía	2018	VAS	17,33	90 (30 con clonazepam)
Croacia	2015	VAS	4	42 (20 acupuntura y 22 clonazepam)
Alemania	2012	Numérica de 10 puntos	9	20 (10 clonazepam)

Francia	2017	Numérica de 10 puntos	13	39
Italia	2016	VAS	3	33 (15 clonazepam )

Tabla III. Resumen de los estudios

### 7.1.2. Análisis estadístico: Relación con la Edad

Al analizar a la edad de las personas en cada estudio, se observa en Figura 2 la relación que existe en los estudios entre el promedio de edad de las personas que participaron y los resultados obtenidos, esto con el fin de determinar si los estudios en que hayan participado personas de menor edad reaccionan mejor al tratamiento que los que tienen mayor edad.

En relación a los estudios que utilizaron escala VAS (cuadrados azules) no se ve un patrón de relación, mientras que en los estudios con escala de 10 puntos (círculos rojos), se observa una correlación negativa, es decir, que los estudios con mayor edad promedio los resultados fueron mucho mejores que en aquellos estudios con un promedio de edad menor.

Al realizar un análisis de correlación mediante la prueba de Pearson, se tiene que en aquellos estudios con escala VAS la correlación fue de -0,4456 con un valor-p de 0,5544, por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ), es decir, no hay ningún grado de correlación, mientras que en aquellos estudios en que se utilizó escala de 10 puntos, la correlación fue de -1,000 y un valor-p igual a 0,0007, es decir, se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ) y, por lo tanto, hay un alto grado de correlación.

Con esto se concluye que los estudios con escala de 10 puntos que obtuvieron un mayor promedio edad en relación a los resultados de disminución de ardor al utilizar clonazepam es significativo.

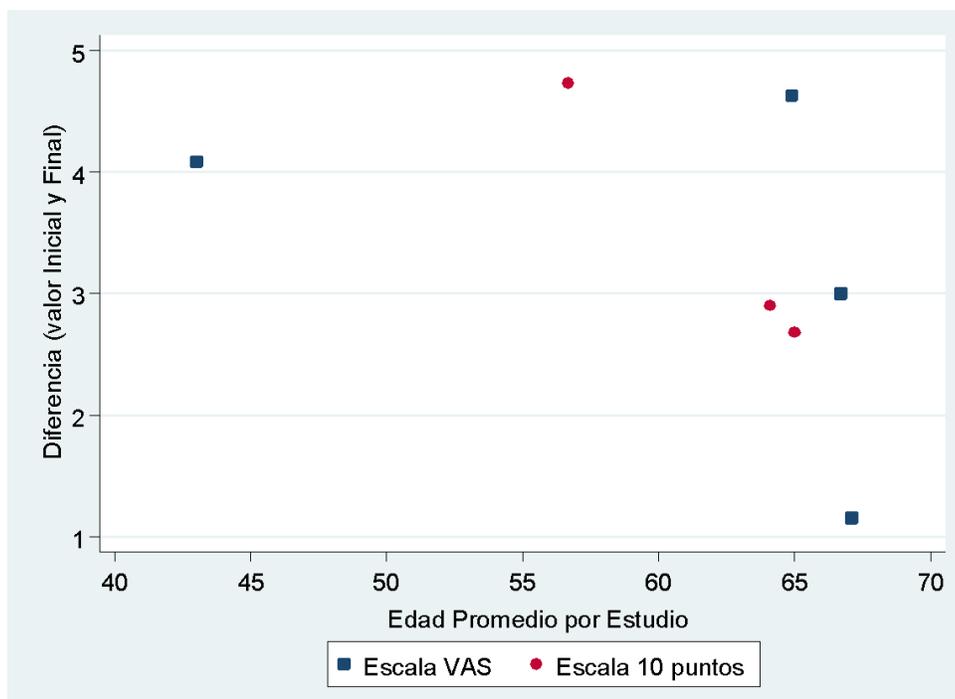


Figura 2. Diferencia obtenida entre el inicio y final de tratamiento según promedio de edad de cada estudio

### 7.1.3. Relación con el sexo

Al analizar el sexo de los sujetos en los estudios se observa que un 76,07% de las personas con SBU estudiadas eran mujeres (Tabla IV).

N° de hombres	N° de mujeres	Total
78 (23,93%)	248 (76,07%)	326 (100%)

Tabla IV. Distribución por sexo

### 7.1.4. Disminución del Ardor

Para reconocer qué dosis, extensión de tratamiento y vía de administración del clonazepam tuvo mejores resultados para la disminución del ardor según lo encontrado en la literatura, se separaron en dos grupos los estudios, aquellos que se midieron con la escala VAS y el otro con la escala de 10 puntos.

La tabla V, muestra los resultados obtenidos con la escala VAS, y por lo que se puede observar el mejor resultado en la disminución del ardor fue el estudio de Rodríguez de Rivera et. al, España, 2010 con una disminución de 4,63 puntos en la escala VAS, llegando al término del tratamiento a un puntaje promedio de 3,06. Cabe señalar que de los 4 estudios que utilizaron escala VAS solo uno no fue significativo, dado que la disminución entre el inicio del tratamiento y el final fue solo de 1,15 puntos, considerando que el ardor al inicio del tratamiento fue 3,35 puntos.

Por lo tanto, mediante los resultados obtenidos por la escala VAS, la dosis ideal para la disminución del dolor es, Clonazepam 0,5 mg. Disolver 1 comprimido en boca por 3 minutos y escupir saliva al primer signo de malestar por la mañana. Máximo 4 al día (2mg), mientras que la extensión de tratamiento ideal es de 6 meses y vía de administración local.

Es importante mencionar que la disminución del dolor en aquellos que se consideró alta, fueron valores mayores a aquellos en los que la disminución fue menor, considerando que los valores iniciales en un estudio y otro fueron muy distintos, por lo tanto, se está midiendo dónde la disminución fue significativa.

Estudio	Inicio tratamiento	Término tratamiento	Diferencia	Resultado
Rodríguez de Rivera et. al. 2010	7,69	3,06	4,63	Significativo (p< 0,005)
Çınar et. al. 2018	8,04	3,96	4,08	Significativo (p <0,001)
Jurasic Kvesic et. al. 2015	6	3	3	Significativo (p<0,05)
Arduino et. al. 2016	3,35	2,2	1,15	No significativo (p=0,33)

Tabla V. Resultados con escala VAS.

En relación con las escalas de 10 puntos, la tabla VI muestra que el que mejor resultado fue el estudio “Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: A retrospective pilot study.” Amos et. al, Australia, 2011, dónde la disminución fue de 4,73 puntos. Siendo además el que

menos puntaje obtuvo al final del tratamiento con 2,13 puntos. Cabe señalar que, los tres estudios que utilizaron esta escala de medida tuvieron resultados significativos, es decir, disminuyó el ardor.

Con estos resultados se tiene que la dosis ideal para la disminución del ardor es “Clonazepam 0,5 mg. Disolver 1 comprimido en boca y luego tragar, en la noche por 7 días. Luego aumentar a 2 comprimidos (1 mañana y 1 noche) por los siguientes 7 días. Luego 3 comprimidos (1 en la mañana, 1 tarde y 1 noche) durante los últimos 7 días. Total 21 días. Tomar sólo después de las comidas y no comer ni beber al menos 30 minutos después de su administración” en un periodo de seguimiento de 6 meses, y con una vía de administración local sistémica.

Estudio	Inicio tratamiento	Término tratamiento	Diferencia	Resultado
Amos et. al. 2011	6,86	2,13	4,73	Significativo (p<0,05)
Heckmann et. al. 2012	7,4	4,5	2,9	Significativo (p< 0,001)
Fenelon et. al. 2017	7,1	4,42	2,68	Significativo (p<0,0001)

Tabla VI. Resultados con escala de 10 puntos.

La figura 3, muestra gráficamente los resultados de las diferencias en la disminución del ardor en cada uno de los estudios que se consideraron. Con esto quedan gráficamente detallados los estudios que tuvieron mejores resultados en la disminución del ardor administrando Clonazepam, separado por escalas utilizadas para cada uno de ellos.

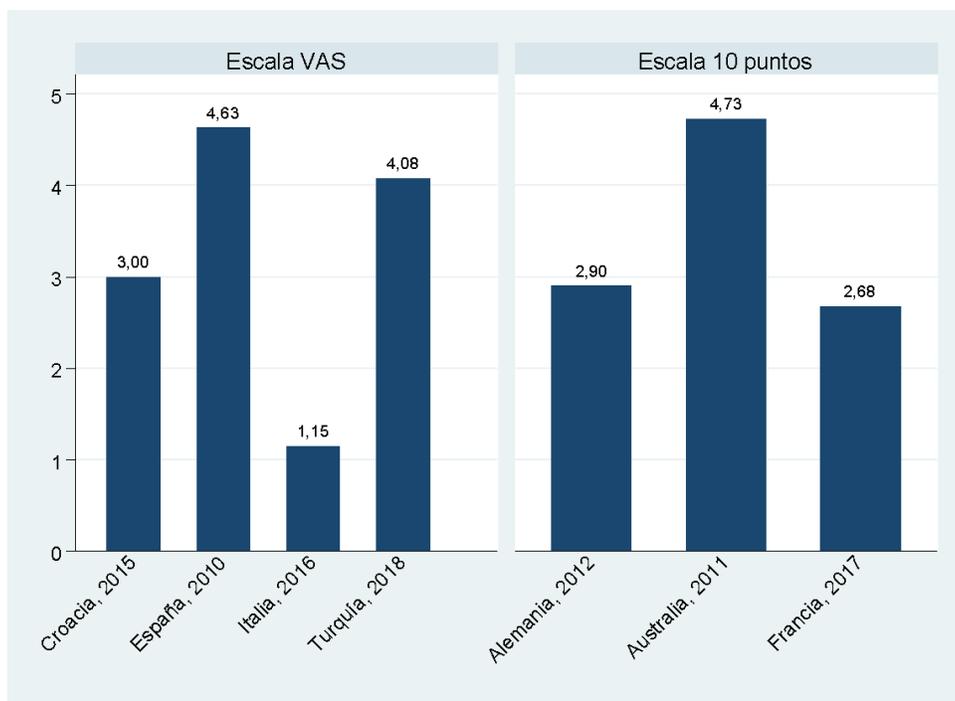


Figura 3. Diferencia obtenida entre el inicio y final de tratamiento según estudio

#### 7.1.5. Reacciones adversas asociadas al uso de Clonazepam.

Como muestra la tabla VII, las reacciones adversas asociadas al consumo de clonazepam más recurrentes en los estudios fueron la Somnolencia y los Mareos, con un 42,86% (3 de 7) de los estudios, seguido del dolor de cabeza con un 28,57% (2 de 7), otras reacciones adversas fueron Náuseas, Fiebre, Falta de apetito, Diarrea, Mialgia, entre otros.

Reacción adversa	Cantidad	Porcentaje
Somnolencia	3	42,86%
Mareos	3	42,86%
Dolor de cabeza	2	28,57%
Náuseas	1	14,29%
Fiebre	1	14,29%
Falta de apetito	1	14,29%
Diarrea	1	14,29%
Mialgia	1	14,29%

Otros	1	14,29%
-------	---	--------

Tabla VII. Reacción adversa al consumo de Clonazepam.

## 7.2. Evaluación de calidad metodológica

En relación a las características metodológicas de los ensayos clínicos evaluados a través de la escala Jadad <sup>67</sup>, los 3 examinadores realizaron un análisis independiente para identificar y calificar los puntos de la escala correspondiente, posteriormente compararon sus análisis y llegaron a consenso en los puntos de conflicto (Tabla VIII). Sólo 1 artículo presentó una calidad metodológica pobre y 1 excelente, el resto de los artículos fueron evaluados con calidad metodológica aceptable y buena.

Estudio	¿Se describe el estudio como aleatorizado?	¿Es adecuado el método de aleatorización?	¿Se describe el estudio como doble ciego?	¿Es adecuado el método de doble ciego?	¿Describen las pérdidas y retiradas del estudio?	Total
Rodríguez de Rivera et. al. 2010	SI (1)	NO (0)	SI (1)	SI (1)	NO (0)	ACEPTABLE
Jurisc Kvesic et. al. 2015	SI (1)	SI (1)	NO (0)	NO (0)	SI (1)	ACEPTABLE
Arduino et. al. 2016	SI (1)	SI (1)	SI (1)	SI (1)	SI (1)	EXCELENTE
Heckmann et. al. 2012	SI (1)	SI (1)	SI (1)	SI (1)	NO (0)	BUENA
Çınar et. al. 2018	SI (1)	NO (0)	NO (0)	NO (0)	SI (1)	POBRE

Tabla VIII: Análisis escala JADAD

En el caso de los dos estudios de cohorte analizados con la escala de Newcastle-Ottawa<sup>68</sup>, los 3 examinadores realizaron un análisis independiente para identificar y calificar los puntos de la escala, posteriormente compararon sus análisis y llegaron a consenso en los puntos de conflictos obteniendo ambos estudios de alta calidad metodológica, expresado en la Tabla IX.

Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultados	Conclusión
Fenelon et. al. 2017	★★★	★★	★★★	Alta calidad
Amos et. al. 2011	★★	★★	★★★	Alta calidad

Tabla IX: Análisis escala Newcastle-Ottawa.

### 7.3 Evaluación de riesgo de sesgos

Las medidas implementadas para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de manera individual se hizo a través de las herramientas ROBINS I <sup>71</sup> para estudios no aleatorizados y RoB 2.0<sup>73</sup> para estudios aleatorizados, ambas pautas han sido desarrolladas por la “Cochrane collaboration” para evaluar la metodología de la evidencia científica .

Para el proceso de evaluación cada uno de los investigadores (3) realizó el análisis de riesgo de sesgo de manera individual y posteriormente, se realizó una comparación para llegar a consenso en los puntos de conflicto.

#### **Análisis de riesgo de sesgo herramienta ROBINS I <sup>71</sup>**

La herramienta ROBINS I se ocupa para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los resultados de los estudios no aleatorios de intervenciones (NRSI) que comparan los efectos en la salud de dos o más intervenciones. <sup>72</sup>

De los 7 dominios evaluados para los estudios de Fenelon et al. 2017<sup>65</sup> nos dio un riesgo de sesgo grave lo que indica que el estudio tiene algunos problemas importantes en su generalidad y para Amos et al. 2011<sup>66</sup> dio un riesgo de sesgo crítico, lo cual implica que el estudio es demasiado problemático para proporcionar evidencia útil y no debe incluirse en ninguna síntesis.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Fenelon et al.2017	⊖	⊗	⊖	⊕	⊗	⊖	⊖	⊗
	Amos et al. 2011	⊕	⊗	⊕	⊕	⊗	⊖	⊕	⊗

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ Critical  
⊗ Serious  
⊖ Moderate  
⊕ Low

Figura 4: Semáforo de análisis de riesgo de sesgo con herramienta ROBINS I de Cochrane.

El gráfico de resumen de la herramienta ROBINS I (Ver figura 5) pondera la distribución de juicios de riesgo de sesgo dentro de cada dominio de sesgo, en él podemos destacar que el dominio 4 “*Bias due to deviations from intended interventions*” presenta un bajo riesgo de sesgo para todos los estudios, lo cual implica que son comparables a un ensayo aleatorio bien realizado con respecto a este dominio. Mientras que el dominio 5 “*Bias due to missing data*” presenta un riesgo grave de sesgo para todos los estudios, lo cual implica que tienen algunos problemas importantes en este dominio. En relación al dominio 6 “*Bias in measurement of outcomes*” presenta un riesgo moderado de sesgo para todos los estudios, lo cual nos indica que son sólidos para ser estudios no aleatorios con respecto a este dominio, pero no pueden considerarse comparables a un ensayo aleatorio bien realizado.

El único dominio que presenta un riesgo crítico y grave es el 2, lo cual considera para el primero, que un estudio es demasiado problemático en este dominio para proporcionar alguna evidencia útil sobre los efectos de la intervención.

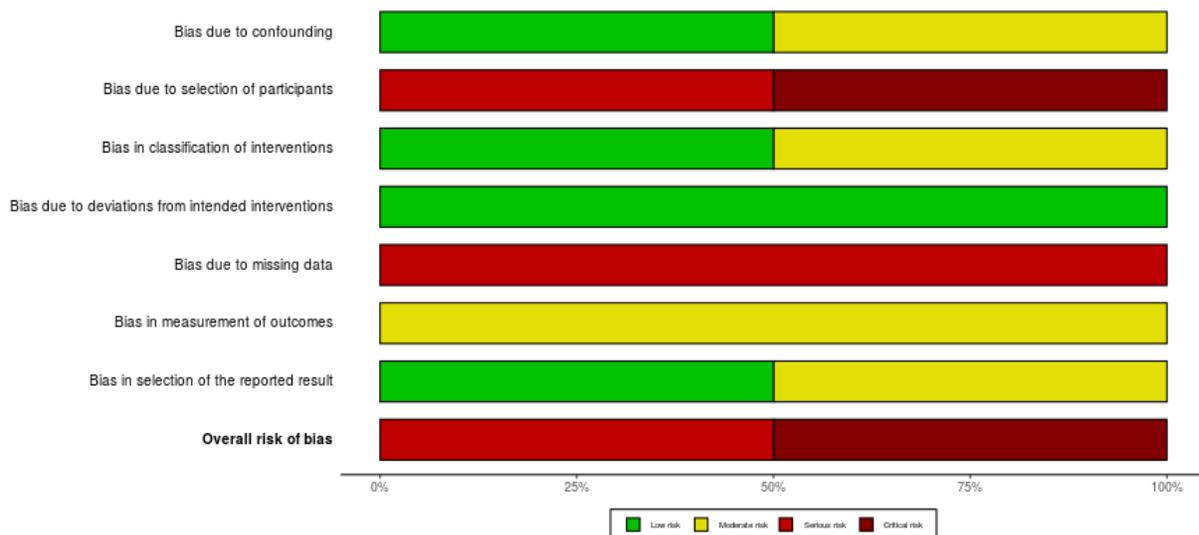


Figura 5: Gráfico de resumen herramienta ROBINS I

### Análisis de riesgo de sesgo herramienta RoB 2 <sup>73</sup>

La herramienta RoB 2 se ocupa de evaluar el riesgo de sesgo en los resultados de los estudios aleatorizados.

De los 6 dominios evaluados para los 5 estudios aleatorizados incluidos en la revisión 4 tienen un alto riesgo de sesgo y sólo 1 con algunas consideraciones (moderado) en al menos 1 dominio.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Rodríguez de Rivera et al. 2010	+	+	+	X	+	X
Jurisić A. et al. 2015	X	X	+	+	X	X
Aduino P. et al. 2016	+	X	+	+	-	X
Heckmann et al. 2012	+	+	+	-	+	-
Çınar et. al 2018	+	X	X	X	+	X

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low

Figura 6: Semáforo de análisis de riesgo de sesgo con herramienta RoB 2.0

El gráfico de resumen de la herramienta RoB 2 pondera la distribución de juicios de riesgo de sesgo dentro de cada dominio de sesgo.

La mayoría de los estudios en el dominio 1 “*Bias arising from the randomized process*” presenta un bajo riesgo de sesgo, lo mismo para el dominio 3.

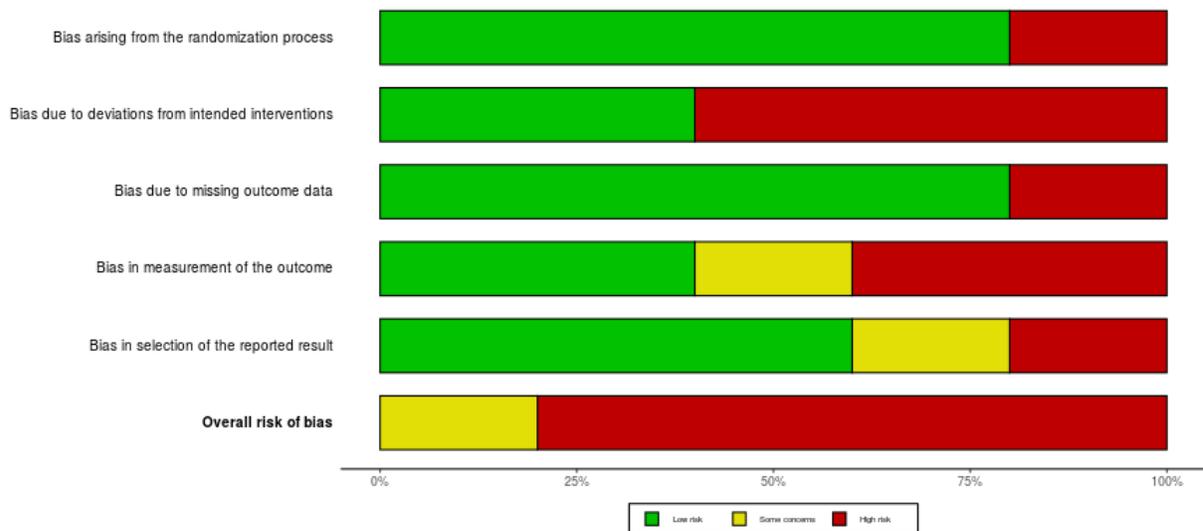


Figura 7: Gráfico de resumen herramienta RoB 2

## 8. DISCUSIÓN

El objetivo de la revisión sistemática fue analizar en la literatura la mejor evidencia disponible respecto al uso terapéutico del Clonazepam en el manejo del Síndrome de Boca Urente.

Dentro de los principales hallazgos encontrados, el rango etario de pacientes que padecían SBU, oscilaba entre 40 y 70 años, similar al estudio de Scala et. al <sup>8</sup> y Basker et. al <sup>11</sup> donde se describe que el Síndrome de boca urente es un trastorno que se observa típicamente en sujetos de mediana edad y ancianos con un rango de edad de 38 a 78 años <sup>8-11</sup>.

En cuanto al sexo, en la presente revisión resultó que un 76,06% de los sujetos de estudio correspondían a mujeres, similar al caso de Scala et. al y Hackeberg et. al, quienes describen que se produce principalmente en mujeres <sup>8-13</sup>

En el tratamiento con clonazepam para SBU Grushka et. al en sus estudios ha informado que se experimenta una reducción del dolor con efectos a dosis bajas <sup>69</sup>, lo cual coincide con la información analizada en esta revisión sistemática con dosis de 0,5 mg.

Cui et. al<sup>5</sup> analizaron el tratamiento con clonazepam a corto y a largo plazo ( $\leq 10$  semanas y tratamiento a largo plazo como  $>10$  semanas), donde concluyeron que ambas duraciones son efectivas para aliviar los síntomas de SBU. En este estudio obtuvimos que los mejores tratamientos tenían una duración de 21 días y de 6 meses, por lo que podríamos concluir lo mismo que los autores nombrados anteriormente, tanto el tratamiento a corto plazo como el tratamiento a largo plazo son efectivos. A pesar de lo anterior, debemos tener en cuenta que según el estudio de Heckman et al. en los tratamientos a largo plazo el uso de benzodiazepinas es especialmente problemático en una población anciana <sup>63</sup> por lo que es recomendable preferir duraciones menores o iguales a 10 semanas.

En cuanto a la vía de administración, en el metaanálisis de Cui et. al<sup>5</sup> se concluye que tanto la vía de administración tópica como la sistémica son efectivas en la disminución de síntomas del SBU, lo que se asemeja a los resultados obtenidos en este estudio,

donde las mejores formas de administración según la escala del dolor analizada fueron tópica para escala visual análoga y una combinación tópica y sistémica para la escala de 10 puntos. Sin embargo, autores como Grémeau-Richard et. al <sup>19</sup> y Woda et. al <sup>70</sup> concuerdan con que la administración tópica de clonazepam tiene menores efectos adversos que la administración sistémica. El mecanismo de acción de la vía de administración tópica no es clara, pero según Cui et al<sup>5</sup> se deduce que es mediante la estabilización de la membrana en las fibras nerviosas y las células de la mucosa oral, mediante el inicio rápido de la analgesia que provoca el clonazepam, sin embargo indican que se requieren ensayos prospectivos aleatorizados adicionales para comparar la aplicación tópica, sistémica y combinada en mayor profundidad.

En cuanto a la efectividad del tratamiento, el 85,71% de los estudios incluidos en este trabajo de investigación presentaron una reducción estadísticamente significativa del ardor usando la terapia con clonazepam, similar al estudio de Kuten-Shorrer<sup>63</sup> donde reporta que un 81% de los pacientes presentó reducción de la sintomatología dolorosa luego del uso del clonazepam en una dosis de 0.1 mg y de un 88% cuando se usó una dosis de 0,5 mg.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran la variabilidad de escalas de dolor que se utilizaron lo que dificulta las comparaciones entre estudios. Además, se cuenta con poca información respecto a los periodos de seguimiento posterior al tratamiento con clonazepam por lo que podría verse afectado el análisis, por ejemplo, de los efectos secundarios de la terapia. Se sugiere para futuros estudios en el tema que se pueda considerar un periodo de seguimiento específico e indicar el número exacto de personas afectadas con reacciones adversas a medicamentos para saber su real prevalencia en los grupos estudiados. Además, sólo 7 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, donde se eliminaron varios estudios por no cumplir con los objetivos de la investigación y por no presentar los datos suficientes para realizar el correcto análisis. A su vez, se presentan limitaciones inherentes como lo es la forma de medición del ardor que se realizó por medio de escalas que son completadas bajo criterios del paciente, por ende, es subjetivo.

Por último, es relevante mencionar que, de acuerdo a la evaluación de riesgo de sesgos, la calidad de los estudios es principalmente baja por lo que las conclusiones que se pueden obtener de la presente investigación son limitadas y se requieren de estudios de mayor rigor metodológico para extrapolar información más concluyente.

## **9. CONCLUSIONES**

Existe una gran variedad de tratamientos para el manejo del Síndrome de boca urente, uno de los más utilizados es el clonazepam, dentro de su posología existen varias propuestas, desde el clonazepam tópico, sistémico o una combinación de ellos, esto plantea la necesidad de investigar sobre el tratamiento que tenga mejores resultados clínicos.

Con esta revisión sistemática podemos concluir, en base al análisis de los resultados obtenidos, que a mayor edad de los pacientes hay mejores resultados de la disminución del ardor con clonazepam. En relación al sexo el SBU afecta principalmente a mujeres y las edades varían entre 40-70 años.

Si bien el uso de la terapia con clonazepam reduce el ardor en el SBU, los pacientes que se someten a ella pueden presentar diversas reacciones adversas por el uso del medicamento. Según los resultados encontrados, un importante porcentaje de estudios indicó que entre sus pacientes tuvieron un grupo que presentó reacciones adversas, siendo la mayoría son leves y transitorias, por lo que la terapia con clonazepam, en general, nos entregará mayores beneficios que daños.

En relación a las implicaciones para la práctica odontológica los tratamientos con mejor evidencia científica y con menor riesgo de sesgo para el manejo del Síndrome de boca urente con clonazepam es del estudio de Rodríguez de Rivera et al. 2010 donde se indica: Clonazepam 0,5 mg. Disolver 1 comprimido en boca por 3 minutos y escupir saliva al primer signo de malestar por la mañana. Máximo 4 al día (2mg), mientras que la extensión de tratamiento ideal es de 6 meses y vía de administración local. Otro tratamiento con buena evidencia científica pero un estudio con riesgo crítico de sesgo es el de Amos et. al 2011: clonazepam 0,5 mg. Disolver 1 comprimido en boca y luego tragar, en la noche por 7 días. Luego aumentar a 2 comprimidos (1 mañana y 1 noche)

por los siguientes 7 días. Luego 3 comprimidos (1 en la mañana, 1 tarde y 1 noche) durante los últimos 7 días. Total 21 días. Tomar sólo después de las comidas y no comer ni beber al menos 30 minutos después de su administración” en un periodo de 6 meses, y con una vía de administración local sistémica.

Las principales conclusiones obtenidas en el presente estudio son:

1. El síndrome de boca urente afecta principalmente a mujeres sobre 40 años
2. El clonazepam en dosis bajas (0,5 mg), tanto local como sistémico, es efectivo en la disminución del ardor en pacientes que padecen síndrome de boca urente, aumentando su efectividad al disminuir la edad del paciente
3. El clonazepam es efectivo en la disminución del ardor, tanto en tratamientos de corto y largo plazo, entendiéndose que a largo plazo trae consigo mayores efectos adversos.
4. El uso del clonazepam trae múltiples reacciones adversas al medicamento como lo son la somnolencia, mareos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, entre otras.

## **10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Linco J, Riquelme S, Hernández S. Tratamientos Farmacológicos en Pacientes con Síndrome de Boca Urente: Revisión Sistemática. *Int. J. Odontostomat.* 2016 Ago;10(2):229-35.
2. Perdomo M, Chimenos E. Síndrome de Boca Ardiente: actualización. *Av Odontoestomatol.* 2003 Ago;19(4):193-202.
3. Ros N, Chimenos E, López J, Rodríguez de Rivera ME. Síndrome de ardor bucal: Actualización diagnóstica y terapéutica. *Av Odontoestomatol.* 2008 Oct;24(5): 313-21.
4. Mínguez MP, Salort C, Silvestre FJ. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Aug 1;12(4):299-304.
5. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2016 Sep;22(6):503-11.
6. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012 Apr;122(4):813-6.
7. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013 Jun;42(9):649-55.
8. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003 Jul;14(4):275–91.
9. Dutree RO, Kozel MM, van Joost T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jun;26(6):935-40.
10. Lynge MA, Smidt A, Nauntofte, Christiani B, Jerlang B. Burning Mouth Syndrome: Etiopathogenic Mechanisms, Symptomatology, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Oral Biosci Med.* 2004 Ene;1(1).

11. Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J.* 1978 Jul 4;145(1):9-16.
12. Chimenos E, Arcos C, Marques M. Síndrome de boca ardiente: claves diagnósticas y terapéuticas. *Med Clin.* 2013 Abr;142(8):370-4.
13. Hakeberg M, Berggren U, Hagglin C. Síntomas de ardor en la boca informados entre mujeres de mediana edad y ancianas. *Eur J Oral Sci.* 1997 Sept;105(1):539-43.
14. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Aspectos epidemiológicos y etiológicos del síndrome de boca ardiente. *J Med Life.* 2014 Sept;7(3):305–9.
15. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, et al. La prevalencia del síndrome de boca ardiente: un estudio de base poblacional. *Br J Dermatol* 2015 Jun;172(6):1654–6.
16. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil.* 2015 Apr;42(4):300-22.
17. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, Kelley JM, Ji YD, Woo SB, et al. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache.* 2017 Summer;31(3):257-63.
18. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov;30(855)776-80.
19. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain.* 2010 Apr;149(1):27-32.
20. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses.* 2005 Jan;30(1):218-9.
21. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dent. Clin. N. Am.* 2018 Oct;62(4):585-96.

22. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009 Jan;38(1):24-8.
23. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Jan;63(1):30-6.
24. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103(39):1-13.
25. Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Kimura T. Candidiasis may induce glossodynia without objective manifestation. *Am J Med Sci.* 2000 Feb;319(2):100-5.
26. Ching V, Grushka M, Darling M, Su N. Increased prevalence of geographic tongue in burning mouth complaints: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Oct;114(4):444-8.
27. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013 Oct;42(9):649-55.
28. Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.* 1991 Jan;35(1):171-84.
29. Gorsky M, Silverman SJr, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Aug;72(2):192-5.
30. Forniés AL, de Diego FI, Sierra MC, de Landázuri JG. Concepto de dolor. In: *Tratado de geriatría para residentes.* Madrid: International Marketing & Communication, S.A;2007. p. 721-31.
31. Pedrajas JM, Molino AM. Bases neuromédicas del dolor. *Clin Salud.* 2008 Dic;19(3):277-93.
32. García J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anest. Mex.* 2017 ;29(1):77-85.
33. Timoneda, F. Definición y clasificación del dolor. *Clin Uro Compl.* 1995;4(1):49-56.

34. Vicente MT, Delgado S, Bandrés F, Ramírez MV, Capdevilla L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2018 Ago;25(4):228-36.
35. Gordon B. Acute pain assessment tools. *Current Opinion. Anesthesiology*. 2015 Oct;28(5):556-69.
36. Ibáñez RM, Briega AM. Escalas de valoración del dolor. *Jano*. 2005;25 (1)41-4.
37. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6631):1243-6.
38. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 1989 Sep;167(6):197-200.
39. Cárcamo A, Gómez L, Pedraza MI, Cuadrado ML, Guerrero AL, Porta J. Burning mouth syndrome: Clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Rev Neurol*. 2017 May;32(4):219-23.
40. Merskey H, Bogduk N. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
41. Ambalhdage VK, Puttabuddi JH, Nunsavath PN. Burning mouth syndrome: An update. *Indian J Pain* 2015 Jan;29(1):2-8.
42. Coculescu EC, Radu A, Coculescu BI. Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2014 Oct;7(4):512-5.
43. Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2009 Mar;38(3):254-61.
44. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002 May;31(5):267-9.
45. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan;25(1):CD002779.
46. Ito M, Tokura T, Yoshida K, Nagashima W, Kimura H, Umemura E, et al. Five Patients With Burning Mouth Syndrome in Whom an Antidepressant (Serotonin-

- Noradrenaline Reuptake Inhibitor) Was Not Effective, but Pregabalin Markedly Relieved Pain. *Clin Neuropharmacol*. 2015 Jul;38(4):158-61.
47. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujuel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):6-7.
48. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):786-8.
49. McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glennly AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 18;11(11):CD002779.
50. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov;30(855):776-80.
51. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004 Feb;33(2):111-4.
52. Azzi L, Croveri F, Pasina L, Porrini M, Vinci R, Manfredini M, et al. A "burning" therapy for burning mouth syndrome: preliminary results with the administration of topical capsaicin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr;31(2):89-95.
53. Rodríguez de Rivera ME, López J, Chimenos E. Tratamiento del síndrome de boca ardiente con clonazepam tópico. *Piel*. 2011 Feb;26(1):263-8.
54. Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, Iida T, Obara R, Shinoda M, et al. Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci*. 2013 Mar;55(1):17-22.
55. Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, Rodrigues dos Santos RM. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*. 2009 Nov;67(5):443-8.
56. Scardina GA, Ruggieri A, Provenzano F, Messina P. Burning mouth syndrome: is acupuncture a therapeutic possibility? *Br Dent J*. 2010 Jul 10;209(1):E2.

57. Tonetto MR, Bandeca TC, Simões F, Pedro FL, da Silva MB, Bandéca MC, et al. Acupuncture in the treatment of burning mouth syndrome. *Sci J Dent.* 2015;2(2):26-30.
58. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Nov;24(6):787-91.
59. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6th ed. México D.F:McGRAW-HILL;2014.
60. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2010 May 21;49(1):19-29
61. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med.* 2015 Aug;33(4):289-92.
62. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, Broccoletti R. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci.* 2016 May;31(4):811-6.
63. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012 Apr;122(4):813-6.
64. Çınar, S.L.a, Kartal, D.a, Pergel, T.b, Borlu, M.a. Effectiveness and safety of clonazepam, pregabalin, and alpha lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome. *Erciyes Med J* 2018; 40(1): 35-8
65. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Nov;46(11):1505-11.
66. Amos KA, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain.* 2011 Spring;25(2):125-30.

67. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, Laupacis A. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Controlled clinical trials* 1999 Oct; 20(5), 448–52.
68. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010 Jul;25(9):603-5.
69. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Nov; 86:557–61.
70. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 1998 Fall;12(4):272-8.
71. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355.
72. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from <http://www.riskofbias.info> [accessed 12 Feb 2021]
73. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

74. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1).