



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Facultad de Odontología
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Uso de laser de baja intensidad combinado con clonazepam tópico para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa.

Tesis que para optar al grado de:
Maestro en ciencias odontológicas

Presenta

C.D. Esp. CMF Carlos Contreras Castellanos

Comité Tutor:

Dra. Elba Leyva Huerta

Dr. Javier Portilla Robertson

Dra. María Luisa Peralta

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud

Ciudad Universitaria, CD.MX . Enero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

1.	Resumen.....	1
2.	Abstract.....	2
3.	Introducción.....	3
4.	Etiología y patogenia	5
5.	Tratamiento.....	10
6.	Planteamiento del problema.....	18
7.	Justificación.....	18
8.	Objetivo general y específicos.....	18
9.	Hipótesis.....	19
10.	Materiales y métodos.....	19
11.	Resultados.....	25
12.	Discusión.....	32
13.	Bibliografía.....	37
14.	Anexos.....	44

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema para diagnóstico de síndrome de boca ardorosa.....	3
Figura 2. Esquema diagnóstico para pacientes con posibles SBA.....	4
Figura 3. Mecanismo propuesto: alteración del equilibrio induce a una hipofunción de..... nervio cuerda del tímpano, provocando desinhibición y generando sensibilización central.	5
Figura 4. Posible fisiopatología del Síndrome de Boca Ardorosa basada en factores psicológicos.	9

INDICE DE GRAFICAS

Gráfico 1. Diagrama de flujo de metodología utilizada en el estudio	24
Gráfico 2. Diagrama de flujo, distribución de pacientes por grupo de tratamiento	26
Gráfico 3. Medianas EVA por cada grupo de tratamiento	30
Gráfico 4. Medianas OHIP-14 por cada grupo de tratamiento	31

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de estudios clínicos que usaron clonazepam para tto. de SBA.....	12
Tabla 2. Características de estudios clínicos que usaron LBI para tto. de SBA.....	14
Tabla 3. Variables del estudio.....	22
Tabla 4. Edad promedio de pacientes por grupo de tratamiento.....	27
Tabla 5. Edad promedio de pacientes por grupo de tratamiento	27
Tabla 6. Proporción de pacientes por sexo y grupo de tratamiento.....	27
Tabla 7. Frecuencia de sintomatología ardorosa por grupo de tratamiento.....	27
Tabla 8. Presencia de sintomatología ardorosa por grupo de tratamiento.....	28
Tabla 9. Presencia de diabetes mellitus controlada por grupo de tratamiento.....	28
Tabla 10. Mediana de valores de glucosa por grupo de tratamiento.....	28
Tabla 11. Ubicación de sintomatología ardorosa por grupo de tratamiento.....	28
Tabla 12. Percepción de disminución de flujo salival por grupo de tratamiento.....	29
Tabla 13. Mediana de producción salival por grupo de tratamiento.....	29
Tabla 14. Valoración de ansiedad medida en HAD por grupo de tratamiento.....	29
Tabla 15. Valoración de depresión medida en HAD por grupo de tratamiento.....	29
Tabla 16. Valores de mediana obtenido en EVA en cada grupo de tratamiento y sus..... periodos de seguimiento.	30
Tabla 17. Prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon con valores de EVA en..... cada grupo de tratamiento.	30
Tabla 18. Valores de mediana obtenido en OHIP-14 en cada grupo de tratamiento..... con sus periodos de seguimiento.	31
Tabla 19. Prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon con valores de OHIP-14 en cada grupo de tratamiento.	31

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Complemento de historia clínica para ser llenado por investigador	44
Anexo 2. Instrumento de escala de depresión y ansiedad hospitalaria (had)*	45
Anexo 3. Instrumento de medición de sintomatología ardorosa.....	46
Anexo 4. Instrumento de impacto de salud oral en calidad de vida (ohip 14) *;	47
Anexo 5. Instrucciones de consumo de medicamentos y lista de recordatorio de.....	48
consumo de medicamentos.	
Anexo 6. Carta de consentimiento informado	49

1. RESUMEN

USO DE LASER DE BAJA INTENSIDAD COMBINADO CON CLONAZEPAM TOPICO PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE BOCA ARDOROSA

El Síndrome de boca ardorosa es una condición que afecta la mucosa oral, principalmente en mujeres postmenopáusicas, la intensidad del ardor y sus manifestaciones clínicas son variables, su etiología no se ha dilucidado por completo, así mismo no existe una terapéutica totalmente aceptada; el uso de laser de baja intensidad y el clonazepam tópico han sido descritas como alternativas de tratamiento, pero no de manera combinada. **Objetivo** Evaluar la efectividad del láser de baja intensidad (LBI) combinado con clonazepam tópico en la disminución de la sintomatología ardorosa en la cavidad oral en los pacientes adultos que cuenten con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa y que asisten a la clínica de medicina bucal, de la DEPEI de la FO, UNAM, (periodo agosto 2019-marzo 2020). **Método** Se conformaron tres grupos aleatoriamente; al primer grupo se le aplicó terapia de clonazepam tópico (1 mg), el paciente debió esparcir dentro de la boca tipo colutorio por espacio de 3 minutos y luego escupir, a los participante del mismo grupo se le aplico LBI (Biolase 10®) con seis sesiones diarias alternadas un día si y un día no, al segundo grupo se le asignó el mismo régimen con clonazepam y terapias laser con características similares el láser inactivado. El tercer grupo se le aplico laser activado y se le otorgaron tabletas placebo con características similares a las del clonazepam, los tratamientos en todos los grupos se aplicaron durante 14 días. Para la evaluación del ardor oral se utilizó la escala visual análoga (EVA) y Oral Health Impact Profile -14 (OHIP-14) el cual mide como los trastornos bucodentales afectan en la vida. **Resultados.** En este ensayo clínico participaron 17 pacientes; el primer y tercer grupo estuvo conformado por 6 pacientes y del segundo por 5, Utilizándose la EVA como instrumento de medición. una disminución del 75 % a los 15 días de seguimiento en la sintomatología en el primer grupo y un 50 % en los otros dos, siendo significativo al aplicar la prueba de suma de rango de Wilcoxon, usándose el OHIP-14; la reducción fue estadísticamente significativa solo en el grupo donde se utilizó combinación de tratamientos. **Conclusión.** La combinación de tratamientos propuesta fue buena para la reducción de la sintomatología ardorosa, así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes en estudio.

2. ABSTRACT

Burning mouth syndrome is a condition that affects the oral mucosa, mainly in postmenopausal women. The intensity of burning and its clinical manifestations are variable, its etiology has not been completely cleared up and there is no totally accepted therapy; however the use of low intensity laser and topical clonazepam have been described as treatment alternatives, but not in combination. **Objective.** To evaluate the effectiveness of low level laser (LLL) combined with topical clonazepam in reducing burning symptoms in the oral cavity in adult patients with a diagnosis of burning mouth syndrome who attend the oral medicine clinic, DEPeI, FO, UNAM, through August 2019-March 2020. **Method.** Three groups were formed build; The first group received topical clonazepam therapy (1 mg), which the patient had to spread type mouthwash for 3 minutes and then spit out, the participants of the same group received LLL (Biolase 10[®]) with six sessions daily alternating one day yes and one day no, the second group was assigned the same regimen with clonazepam and laser therapies with similar characteristics but the laser being inactivated. The third group received activated laser and placebo tablets with characteristics like to those of clonazepam were given. The treatments in all groups were applied for 14 days. For the evaluation of oral burning, the visual analog scale (VAS) and Oral Health Impact Profile -14 (OHIP-14) were used, which measures how oral disorders affect life. **Results.** In this clinical trial, 17 patients participated, in the first and third groups were made up of 6 patients and the second by 5 patients, using the VAS as an measure instrument, a decrease in symptoms of 75% was obtained after 15 days of follow-up in the first group and 50% in the other two, this being significant applying the Wilcoxon rank sum test, using the OHIP-14, the reduction was statistically significant only in the group where a combination of treatments was used. **Conclusion.** The proposed combination of treatments was beneficial for the reduction of burning symptoms also for improvements in quality of life.

3.INTRODUCCIÓN

El síndrome de boca ardorosa (SBA) es un desorden caracterizado por la presencia de sensación de ardor en cavidad oral ^{1,2}, la Clasificación Internacional para Desordenes en Cefalea la define como sensación de ardor bucal, recurrente mayor de dos horas al día con más de 3 meses de evolución en una mucosa de apariencia normal, donde se ha excluido alguna condición local o sistémica ^{3,4,5,6,7}. Fue descrita por primera vez por Fox en 1935, ha recibido otros nombres como glosodinia y disestesia oral ^{1,3}, glosospirosis y estomatopirosis ⁸. La clasificación de enfermedades (ICD-9) utiliza el termino glosodinia para la definición de esta condición, asignándole el código 529.6 ^{1,9}.

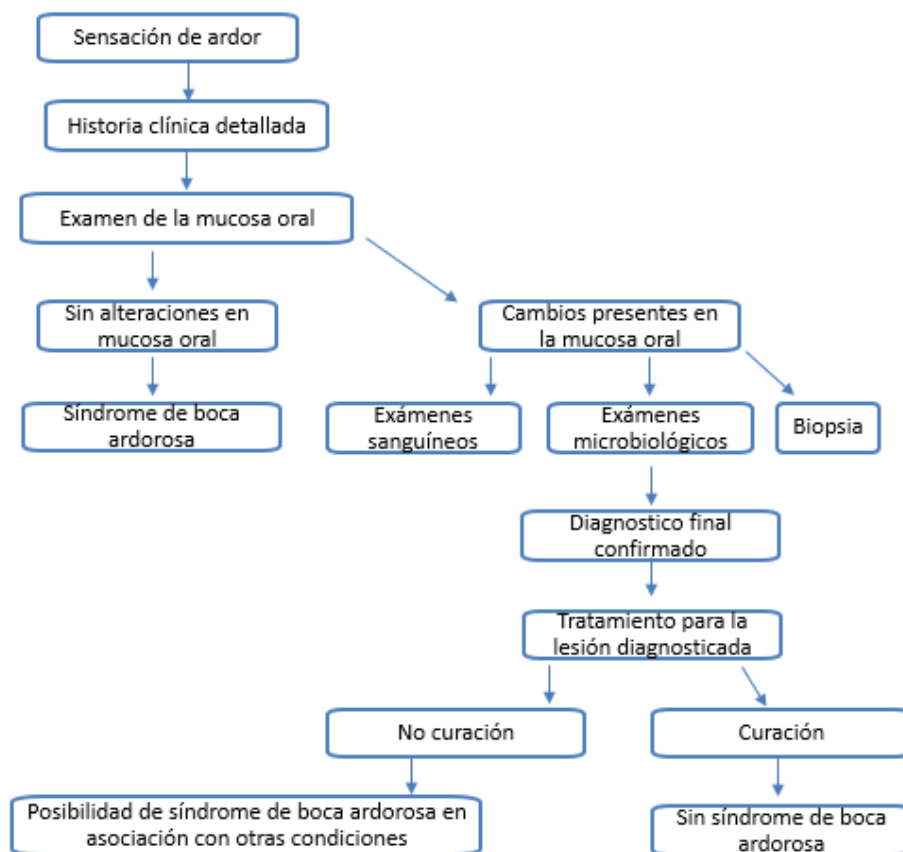


Figura 1. Esquema para diagnóstico de síndrome de boca ardorosa. Traducido de Shivpuri y cols¹⁰

La clasificación más utilizada es la propuesta por Scala (2003); la cual cataloga el SBA en primario idiopático, cuando la sensación de boca ardorosa se presenta en una mucosa clínicamente sana con ausencia de enfermedades de origen dental o sistémicas (fig.1), en contraste con SBA secundario en el cual los síntomas están asociados con condiciones orales o sistémicas como procesos infecciosos⁸(principalmente candidiasis)¹¹, desordenes autoinmunes, deficiencias nutricionales (vitamina del grupo B, hierro y ácido fólico), alergias, reflujo gastroesofágico, glositis romboidea, y desordenes endocrinos^{1,7,10,12}. Los pacientes con SBA primario refieren que la sensación de ardor suele presentarse en varias zonas de la cavidad oral y tiende a mejorar con el consumo de alimentos, a diferencia del secundario que por lo general afecta una zona localizada de la mucosa oral donde el ardor tiende a empeorar cuando se consumen estos, sobre todo picantes o ácidos¹. Scala y cols. (2003) han propuesto un espectro clínico adicional denominado SBA complicado, cuando el cuadro de ardor oral se presenta en conjunto con eritema, lesiones erosivas o ulcerativas, gingivitis o periodontitis (fig.2) ⁸.

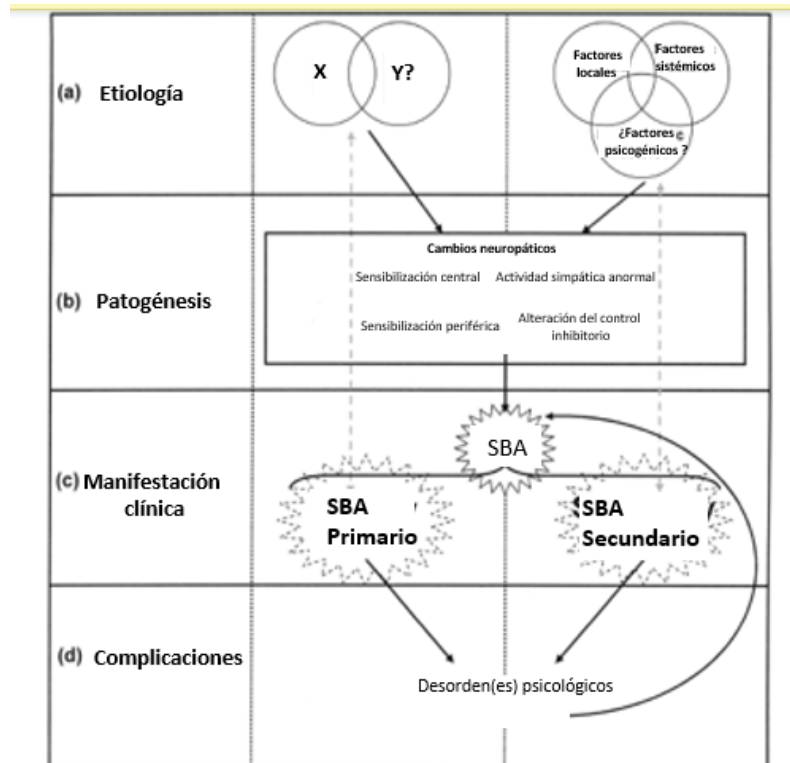


Figura 2. Esquema diagnóstico para pacientes con posibles SBA. Traducido de Scala y cols⁸.

Lamey & Lewis en 1989 clasifican al SBA en 3 tipos; tipo I, cuando el paciente refiere no presentar síntomas al inicio del día, incrementándose conforme transcurre el mismo y está relacionado con deficiencias nutricionales, condiciones autoinmunes y diabetes mellitus, se presenta en un 35% de los casos; El tipo II que se caracteriza por ardor continuo durante todo el día; afecta a un 55 % de los pacientes, asociado principalmente a desordenes psicológicos y el tipo III incluye pacientes que poseen ardor intermitente, constituyendo un 10% y está relacionado con reacciones alérgicas ^{5, 8,9,10,13, 14,15}.

Grémeau-Richard propone una clasificación, en la cual, si la alteración es debida por una causa central o periférica, el procedimiento consiste en anestesiarse el nervio lingual, si cesa la sintomatología ardorosa, se clasifica como periférica, si persiste, se clasifica como central. La palabra síndrome podría estar justificada en los pacientes en los cuales además de las sensación de ardor, el paciente puede referir sensación de resequeza oral, parestesia o sensación de alteración de gusto ¹⁶.

La lengua es el sitio más afectado por el SBA, afectando entre un 62% a 72% de los pacientes^{1,17}, seguido del paladar duro en 25 % de los casos, labios 24 % , piso de boca, mucosa labial y bucal en un 36 %, por lo general con distribución bilateral ¹, en un 88 % de los casos típicamente la sintomatología ardorosa tiende a ser continua⁶. El diagnóstico diferencial incluye, candidiasis oral, liquen plano, lengua geográfica, estomatitis por contacto, xerostomía y Síndrome de Sjögren¹⁸.

Aproximadamente la mitad de los pacientes no identifica algún factor desencadenante de la sintomatología ardorosa, entre el 17% al 33% refieren como evento que los síntomas iniciaron posterior a tratamientos dentales, infecciones de vías respiratorias altas o terapia antibiótica ^{9,19}, otros estudios reportan que se presenta en un 45 % posterior a un evento estresante ¹⁸, la percepción del dolor en pacientes con diagnóstico de SBA está fuertemente asociada, no solo por componentes sensoriales, sino también por componentes afectivos ²⁰.

No existe un consenso en la literatura en relación a la prevalencia de la condición, hay estudios

que reportan series que podrían afectar del 0.4% al 4.6 % de la población en general ¹, otros autores refieren que pueden comprender del 0.6% a 15 % de población⁹, estando presente en un 0,7 % de mayores de 65 años ⁹, en un estudio realizado en Estados Unidos reportan que la condición puede afectar a 11,4 por cada 100.000 personas al año ^{4,6}, las mujeres postmenopáusicas de 50 a 89 años tienen la mayor incidencia con una proporción de 5,2:1 hasta 7:1^{1,6}, afectando a un 90 % de este grupo etario ¹, con un pico de los 70 a 79 años y una tasa de 70,3 por cada 100.000 personas ⁶, otras revisiones en el mismo grupo de edad y sexo refieren una prevalencia de 527.9 pacientes por cada 100.000 habitantes⁴; se ha reportado que el pico de aparición es entre 3 años y 12 años después del inicio de la menopausia ¹⁵, se menciona que el hecho de ser mujer incrementa 3,38 veces la probabilidad de sufrir SBA por cada década de vida ²¹.

En relación a las regiones geográficas, un estudio realizado en Suecia en 1999 arroja que esta condición es registrada en 1,6% de los hombres y un 5,5% de las mujeres ¹, los registros que se tiene en Latinoamérica provienen de Brasil, en un estudio reportan que se presenta en el 5% en mujeres de mediana edad²², aunque también se han reportado en el mismo país una incidencia de 1% de la población en general⁶, otro estudio en el mismo país reporta que afecta a 5 por cada 100.000 habitantes ²³, en Estados Unidos afecta a más de un millón de personas ²⁴.

4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se ha propuesto que alteraciones en el nervio cuerda del tímpano puede llevar a hiperfunción del nervio lingual dando como resultado hiperalgesia, (sintomatología que caracteriza a este desorden) ^{4,17,25}, se ha especulado de que las drogas GABAérgicas restauran la inhibición nerviosa fisiológica²⁶. Este daño está relacionado con una hipofunción de fibras Aδ (finamente mielinizadas) de la rama del séptimo par craneal que media las sensaciones gustatorias de la lengua, estas inhiben a las fibras C (no mielínicas) polimodales del quinto par que en condiciones normales funcionan como refrigerante; en pacientes con SBA se presenta una desinhibición de estas últimas, lo que conlleva a sensación de ardor ^{27,28}. El SBA también se ha atribuido a una inflamación neurogénica de los nervios mencionados, afectando las ramas periféricas trigeminales las cuales liberan neuropéptidos que sensibilizan las fibras axonales²⁶. Haciendo mediciones de potenciales eléctricos en la lengua, se ha evidenciado que disfunciones unilaterales del nervio cuerda del tímpano son suficientes para producir SBA, ya que existe hiperfunción del nervio lingual, por otra parte, el continuo estímulo puede generar sensibilización central, inclusive bilateralmente en la lengua, ya que está establecido que aproximadamente a 2 centímetros de la punta de la lengua es atravesada por el nervio cuerda del tímpano en el lado opuesto, pudiendo esto explicar la mayor sintomatología ardorosa en la punta de ella ²⁹ (fig.3), daños a las fibras nerviosas pequeñas debido a diabetes e hipotiroidismo se han propuesto como mecanismo causal en la etiología de SBA en algunos pacientes²⁸.

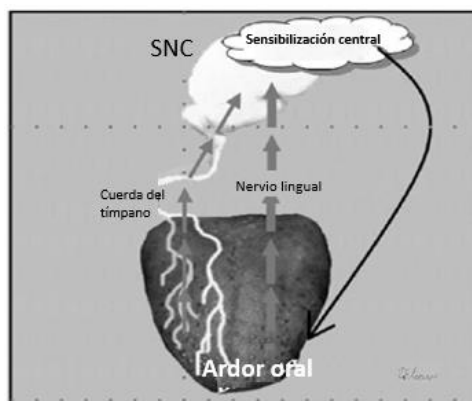


Figura 3. Mecanismo propuesto: alteración del equilibrio induce a una hipofunción de nervio cuerda del tímpano, provocando desinhibición y generando sensibilización central. Traducido de Nasri-Heir y cols²⁵

Debido a que se han observado reflejos de parpadeo alterados en pacientes con diagnóstico de SBA se ha sugerido que podría existir disfunción trigémina asociada a un procedimiento odontológico, infección viral o trauma^{1,3,30}; adicionalmente se ha planteado que esta alteración puede deberse a una malformación nerviosa periférica por disminución del diámetro de fibras nerviosas o también por alteración del receptor benzodiazepina-GABA; de allí la efectividad que puede tener el clonazepam como tratamiento³¹, también se ha propuesto que los receptores GABA-a se encuentran en mayor proporción en tejidos periféricos²⁶, por lo que se ha especulado que la sintomatología unilateral podría ser secundaria a daño de este nervio por trauma³², aunque también puede ser por calor posterior a consumo de alimentos o bebidas calientes³³, puede existir daño temporal o permanente de estas ramas aunque su relación con pacientes que cursan con diagnóstico de SBA tiende a ser menor³⁴.

Adicional al daño periférico, se ha considerado que podría existir daño a nivel del sistema nervioso central, principalmente por una disminución de la inhibición dopaminérgica^{1,10}, disminuyendo los niveles de dopamina endógenos³, este daño a nivel central se ha propuesto por estudios de imagen a nivel de tálamo bilateral^{12,27}. Utilizando Tomografía de Emisión de Positrones (PET) se ha evidenciado que esta falla en el sistema dopaminérgico también se ha presentado en el ganglio basal, específicamente en el putamen en algunos pacientes, esta alteración a nivel central se ha visto que puede exacerbarse cuando se utilizan procedimientos de anestesia local²⁷.

En el cuestionario del Hospital Anxiety and Depression (HAD) se ha reportado niveles bajo de dopamina cerebral en pacientes con alteraciones centrales²⁷, también se ha encontrado en pacientes con alteraciones psiquiátricas como depresión que adicionalmente están asociadas al SBA, por lo que pueden presentarse como un comórbido en esta alteración; sin embargo, no se ha podido establecer totalmente una relación entre depresión y SBA; aunque si se ha observado que pacientes que cursan con SBA y ansiedad, son más proclives a padecer dolor crónico²⁷, igualmente se ha observado que esta hipofunción de las neuronas dopaminérgicas en el ganglio basal y un alto número de receptores de dopamina (D2) no ocupados en la zona del putamen podría ser un factor etiológico potencial para SBA; además, existe evidencia que apoya la postura que existe una estructura y función aberrante en la corteza medial prefrontal y del hipocampo en pacientes con SBA³⁵, la supresión del control inhibitorio segmental, podría explicar la razón por que en algunos pacientes, el bloqueo lingual podría incrementar el dolor en pacientes con alteraciones centrales, cabe mencionar que pueden presentarse en pacientes con alteraciones centrales y periféricas simultáneamente, en la cual una de las dos es dominante o existir un balance de las dos³⁶.

En el SBA se ha observado un incremento en interleucina 1b, citocina proinflamatoria asociada a la modulación de dolor, cambios en la percepción del dolor, disfunción en la transmisión neural e interrelación negativa entre el trigémino y el sistema vascular siendo relacionadas como factor etiológico del SBA¹², asimismo se ha visto disminución de interleucinas antiinflamatorias como IL-10. El daño se presenta en solo una parte de los territorios inervados por el trigémino, por lo que se ha sugerido que el SBA es una axonopatía y no una neuropatía, aunque una degeneración selectiva de fibras nerviosas pequeñas no pueden ser descartadas³⁷.

Durante la menopausia, se presenta una drástica disminución de esteroides gonadales, provocando de forma alterada esteroides neuroactivos, resultando en cambios neurodegenerativos en fibras nerviosas pequeñas de la mucosa oral y/o en ciertas áreas cerebrales encargadas de sensaciones somáticas^{9,38}; esta alteración por secreción de esteroides adrenales también se ha observado en casos de estrés crónico o ansiedad¹⁰, estos neuroesteroides protectores conlleva a la hipofunción de las glándulas salivales menores provocando resequedad de mucosas e inflamación, con presencia de ardor³⁹. Se ha reportado

asociación entre los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina en la patogenia de SBA⁴⁰, probablemente por el incremento de los niveles de calicreina en la saliva de los pacientes con SBA⁴¹.

La neuropatía de fibras pequeñas se ha reportado que afecta a un 50% -60 % de los casos^{27,42}, la lesión trigeminal entre un 20%-25% y la lesión a nivel central un 20%-40%^{19,27,33,35,43,44}, alrededor del 40% de pacientes con diagnóstico de SBA se le han realizado biopsias de piel, demostrando una densidad reducida de fibras nerviosas intradérmicas, sugiriendo una neuropatía de fibras pequeñas como manifestación de la enfermedad⁴².

En estudios realizados con video microscopio a pacientes con SBA y pacientes sin alteración, se encontró que en la microcirculación existe un aumento en el diámetro de los vasos, así como mayor vasoreactividad, atribuyéndoselo a una respuesta inflamatoria local, con aumento en el flujo sanguíneo con presencia de rubor y calor; se ha propuesto que el aumento de IL-6 y IL-2 puede estar relacionado con la dilatación vascular, esta respuesta local podría generar hipersensibilidad y dolor espontáneo^{45,46}. Hallazgos similares se han reportado en la vasoreactividad en pacientes con SBA comparados con controles, la modificación en la circulación en la mucosa oral se ha observado en pacientes con hábitos parafuncionales, sobre todo en personas que presionan la lengua contra estructuras dentarias. Así mismo se ha postulado que alteraciones circulatorias podrían estar asociadas a dolor local; ejemplo migraña⁴⁷, así como a una mayor actividad local sobre todo en la lengua, lo que conlleva a un incremento en el consumo de oxígeno por parte de las fibras musculares, contribuyendo a la agregación de metabolitos de desecho en esta estructura anatómica, resultado en dolor y sensación de ardor⁴⁸.

Alteraciones en la integridad mucosa como resultado de estímulos repetitivos locales y disminución de la capacidad de lubricación, pueden provocar la presencia de ardor; las glucoproteínas salivales como las mucinas, son moléculas cruciales para proteger la mucosa oral, ya que forman una capa protectora; las mucinas como la MUC1 la protege directamente, estando presente en la superficie glandular y luminal, así, la adaptación de los tejidos orales a la irritación repetitiva aumenta la expresión de MC1. Se ha especulado si la desregulación psicoendocrinológica podría afectar la expresión de MC1. Estudios sobre la relación entre MUC1 con las hormonas gonadales y de estrés en jóvenes adultas encontraron una correlación significativamente negativa entre la expresión de MUC1 y las hormonas estudiadas, demostrando que estas alteraciones podrían afectar negativamente la defensa de la mucosa oral⁴⁹; alteraciones en la mucosa pueden conllevar a modificaciones de la composición iónica de la saliva²⁰.

Una alta densidad de papilas fungiformes podría ser un factor de riesgo para SBA³⁹, se ha sugerido que las personas con diagnóstico de SBA son "super taster", esto debido a la correlación de papilas gustativas fungiformes y la intensidad del ardor oral²⁸, estas papilas están inervadas por ramas trigeminales susceptibles a alteraciones, así como la desinhibición descrita del séptimo par craneal²⁵, se han descrito axones desnudos, es decir, desprovistos de células de Schwann inervando estas papilas, esta constante estimulación puede originar la disgeusia y la sensación ardorosa³⁷.

Se han medido marcadores de estrés oxidativos en saliva, ya que un desbalance entre producción de radicales libres y antioxidantes, se ha relacionado con enfermedades degenerativas, como diabetes. Se midieron especies reactivas de oxígeno salival en pacientes con SBA comparada con controles, observándose significativamente mayores, se sabe que niveles elevados de óxido nítrico está relacionado igualmente con alteraciones inmunológicas, inflamación y dolor⁵⁰.

La disgeusia puede presentarse en pacientes con SBA⁶, se define como una alteración persistente del gusto ante un estímulo gustativo³⁹, se describe como similar a un dolor

fantasma, por lo general secundario a daño del sistema gustativo y desinhibición de regiones centrales nociceptivas⁹, este dolor fantasma se presenta por desinhibición del nervio glosofaríngeo, posterior a un daño al cuerda del tímpano³⁹. Más de un 70 % de los pacientes refieren alguna forma de alteración, generalmente sabor amargo o metálico⁴⁵, estudios a 10 años muestran que esta sensación provocan en un 60% de los casos y un 35 % alteraciones del gusto⁶, la desinhibición en la inervación de los botones gustativos fungiformes por parte del cuerda del tímpano puede dar lugar a una inervación alternativa trigeminal, resultando en disgeusia cuando se consumen alimentos calientes³⁹, las interconexiones entre cuerda del tímpano y trigémino se dan tanto a nivel periférico como a nivel central a través del núcleo del tracto solitario, una vez que la persona percibe algún estímulo nocivo, la tolerancia es reducida³⁹, mujeres postmenopáusicas poseen mayor presencia de alteraciones del gusto, si se compara con hombres⁵¹.

Se ha reportado que un 3 % de los pacientes con diagnóstico de SBA pueden presentar remisión a los 5 años¹, en otra serie se considera que puede existir remisión espontánea en un 50 % de los casos a los 6-7 años¹⁰, Gilpin en 1936 reportó que el desenlace de los pacientes con SBA puede desembocar en tres escenarios posibles, un tercio puede tener remisión espontánea, otro tercio puede mostrar moderada mejoría y el otro puede no mejorar o inclusive empeorar⁴¹.

Por otra parte, no se han encontrado diferencias en la producción de saliva estimulada y la no estimulada en pacientes con diagnóstico de SBA y controles^{9,52,53}, tampoco en la composición salival, con un incremento de Interleucina-6, 17-b estradiol, cortisol y alfa amilasa, así como una disminución de inmunoglobulina A, pudiendo encontrarse incrementos menores de hierro, magnesio y zinc¹⁹, incremento potasio, sodio, cloro y calcio^{21,54}. Es importante realizar una historia clínica detallada para diferenciar el Síndrome de Sjögren y el SBA, debido a la similitud de ambos cuadros. Muchos pacientes con SBA refieren xerostomía pero la producción salival tiende a ser normal, la misma puede estar relacionada con cambios sensoriales^{52,55,56}.

Estudios midiendo saliva no-estimulada, en pacientes con liquen plano oral y con SBA y en personas sanas, muestran que existe diferencia significativa entre los primeros dos comparado con personas sanas, sin embargo, cuando se mide la saliva estimulada no existieron diferencias entre los tres grupos⁵⁷.

Se ha reportado que un tercio de los pacientes con diagnóstico de SBA⁵⁸ refieren alteraciones del sueño, cambios en humor, irritabilidad y alteraciones emocionales⁹, asimismo hay publicaciones que refieren que puede afectar hasta a un 80% de pacientes con estas características, se ha considerado que las alteraciones del sueño pueden ser un factor de riesgo y posible blanco terapéutico en esta alteración⁵⁹, basado en que puede existir privación del sueño en pacientes con SBA, se ha utilizado melatonina como tratamiento, teniendo resultados similares al placebo, con una mejoría leve en la disminución de la sintomatología ardorosa pero sin mejorar las condiciones del sueño en estos pacientes⁶⁰. Depresión, ansiedad y somatización han sido descritas en esta población, asociándose con alteraciones a nivel central, algunas vías de modulación descendientes de la corteza, hipotálamo, cerebro medio y medula que pueden verse influenciadas por estados emocionales, que pueden potenciar o suprimir las vías nociceptivas espinales, logrando inducir espontáneamente señales nociceptivas sin tener un estímulo, esto puede incluir factores psicogénicos y SBA. A su vez, este estímulo puede estar mediado por serotonina, noradrenalina y GABA; por lo que, tratamientos no farmacológicos (terapia conductiva-conductual, meditación, etc.) y farmacológicos (inhibidores de la recaptación de serotonina -agonistas GABA, etc.) solos o en combinación pueden beneficiar a los pacientes con SBA⁶¹.

El Estrés puede inducir la regulación a la baja del hipotálamo-pituitaria-gonadal y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal modulado por GABA , reduciendo los niveles de hormonas sexuales³⁹, la sintomatología de ardor bilateral está más relacionada con alteraciones psicológicas³² (fig.4); (*depresión con un odds ratio de 3.18 y ansiedad de 2.64 son factores psicológicos críticos en pacientes con experiencia de ardor con SBA*)⁵⁸, se han encontrado diferencias específicas en la sintomatología de pacientes, dependiendo si es diagnosticada ansiedad o depresión, sobre todo si hay alteraciones en el gusto como es el caso de pacientes con depresión así como sensación de sabor metálico o amargo que es significativo en pacientes con diagnóstico de depresión⁶². Por lo que se recomienda el manejo simultaneo de ansiedad y depresión con la sintomatología ardorosa para obtener mejores resultados clínicos¹⁵, la ansiedad está relacionada con un aumento de cortisol el cual es secretado por la corteza adrenal, encargada de regular el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasa, mantiene la reactividad vascular y la sensibilidad del SNC , se han obtenido valores de cortisol salival 1.4 veces mayor en pacientes con diagnóstico de SBA en comparación con sujetos sanos , utilizando también el test de Beck, los autores establecen que existe relación entre niveles altos de ansiedad, cortisol y SBA ⁵². La ansiedad está relacionada con un umbral disminuido al dolor, aunque en ocasiones puede existir dolor con estímulos que no debieran presentarlo⁵².

Se reporta una tendencia inversa entre la presencia de SBA y el número de medicamentos que consumen comparado con controles, se ha mostrado una asociación negativa con el consumo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes con el desarrollo de SBA y una asociación positiva con el consumo de ansiolíticos ⁶³.

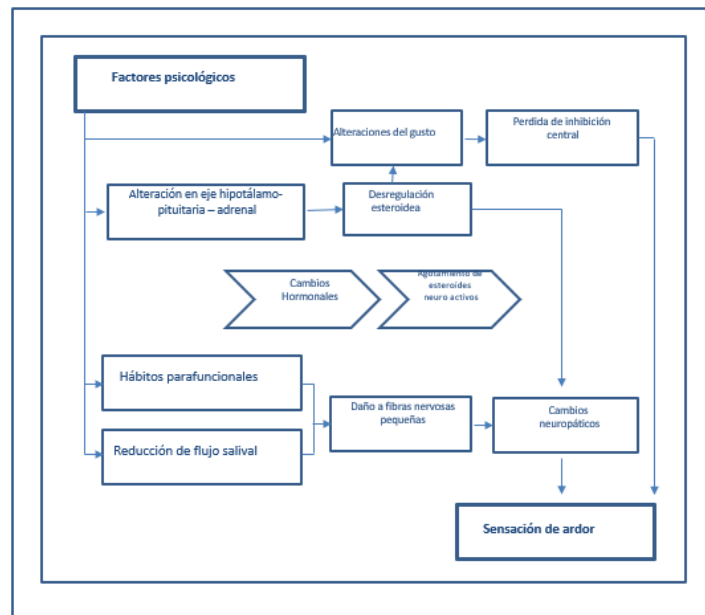


Figura 4. Posible fisiopatología del Síndrome de Boca Ardorosa basada en factores psicológicos. Traducido de Kim y Kho⁵³.

Factores psicológicos pueden modificar la condición o ser una consecuencia de la presencia del SBA¹⁹, el 20 % de los pacientes refieren cancerofobia ¹⁹, 50 % ansiedad y depresión y el 67 % mala calidad de sueño¹⁸, también se ha reportado obsesión, somatización y hostilidad ⁶⁴; las enfermedades psiquiátricas en pacientes geriátricos incrementa 770% la probabilidad de sufrir boca ardorosa en pacientes ambulatorios y un 320 % en hospitalizados⁶⁵, se reporta que la ansiedad, depresión y dolores orofaciales preceden en un 80% de los casos a la presencia de SBA ⁵, mujeres mayores de 50 años con desordenes psicológicos tienen 8,9 veces más posibilidades de sufrir SBA ²¹, y existen datos que el SBA puede tener un riesgo de 2,37 veces de poder sufrir alguna alteración mental ⁷, también el consumo de drogas psiquiátricas

aumentan el riesgo de padecer SBA, probablemente porque estos pueden causar xerostomía, infecciones micóticas y sensación ardorosa, sin embargo el consumo de antiinflamatorios no esteroideos han mostrado ser un agente protector ⁴⁰. Estudios en pacientes con SBA han mostrado que el 46 % presentan ansiedad leve y 32% ansiedad severa; con respecto a depresión, se reporta que en el 27,9 % leve, 30 % moderada, 23 % severa y 18% no presenta ningún utilizando el cuestionario HAD ⁶⁶. Por medio de un análisis de regresión se evaluó si la ansiedad o la depresión se presenta primero que la sintomatología de SBA o viceversa; los resultados plantearon la hipótesis que la ansiedad podría determinar una forma de desmoralización secundaria en pacientes con SBA y que los síntomas depresivos podrían contribuir al dolor (dolor en función de la depresión), el dolor también podría ser una característica somática de la depresión, aunque deben realizarse estudios de cohorte para evaluar mejor estas conclusiones ⁶⁷.

La disfunción del eje hipotálamo-adrenal-pituitario y la desregulación esteroidea, así como niveles elevados de cortisol, genera cambios degenerativos en la mucosa oral; situación similar sucede con los cambios hormonales durante la menopausia por la depleción de esteroides neuroactivos, niveles bajos de dopamina cerebral, también son encontrados en pacientes con depresión, incrementando la vulnerabilidad a desarrollar SBA⁵³. El factor psicológico de los pacientes con diagnóstico de SBA tiende a mejorar una vez que se instaura un tratamiento efectivo para manejar el ardor oral⁶⁸. Factores adicionales a la depresión y la ansiedad, como somatizaciones, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad fóbica también tienen correlación con SBA, pudiendo existir modificación con respecto a pertenecer al sexo femenino, con determinados grupos de edad y siendo mayor si presenta una enfermedad crónica adicional ⁶⁹. El tabaquismo en pacientes con SBA suele empeorar la situación, debido a que el cigarrillo causa alteraciones del gusto en algunas personas ¹⁸. Un 72 % de los pacientes suelen presentar hábitos parafuncionales¹⁸, así como alteraciones en articulación temporomandibular, que puede ser causado por una gran carga sobre el sistema masticatorio ^{59, 70,71}.

5. TRATAMIENTO

El Acido Alfa-Lipoico (ALL) una coenzima mitocondrial antioxidante ha mostrado tener un efecto neuroprotector, es uno de los tratamientos principalmente descrito en estudios realizados en el manejo de la neuropatía diabética^{1,72}, la forma convertida de esta coenzima actúa en el ciclo de Krebs, específicamente en la descarboxilación de piruvato y otros cetoácidos ⁷³, también se ha propuesto que promueve la producción del Factor de Crecimiento Nervioso ²³, asimismo actúa como una coenzima para la producción de energía y mejora el metabolismo de la glucosa¹⁷.

Las dosis del AAL puede ser de 200 mg vía oral tres veces al día, con un mejoría en el 97% de los pacientes comparado con el 40% obtenido con el placebo⁷³, la posible explicación es que el SBA es una neuropatía relacionada con la producción de radicales libres y bajos niveles de glutatión intracelular, por lo que el AAL puede ser utilizado para el tratamiento de esta condición ⁷³. Una revisión sistemática hecha en Brasil reporta que de 7 estudios que usaron AAL con una dosis diaria de 400 a 800 mg; en seis de ellos obtuvieron resultados favorables ²³, pero también, se ha reportado la falta de eficacia del mismo, comparando el AAL solo o combinado con vitaminas con el grupo placebo, la mejoría obtenida utilizando la EVA fue similar en los tres grupos ⁷⁴, pero debido a la heterogeneidad de los estudios es difícil una recomendación definitiva del tratamiento con AAL, podría ser útil en pacientes que no desean consumir medicamentos con prescripción ⁷⁵, el uso de 600 mg de AAL mostro una mejoría del 64% de los pacientes comparado con el 27 % del grupo placebo, sin embargo, los resultados son inconclusos, requiriendo estudios con mayor cantidad de pacientes, y manejo de las variables depresión, evolución a largo plazo e intensidad de los síntomas que pueden afectar la efectividad del AAL ¹⁷. En un estudio obtuvieron resultados significativamente favorables

utilizando la combinación de terapia psicológica y 600 mg. diarios de ácido alfa lipoico, aunque también fueron favorables y significativos el uso de ALL y psicoterapia utilizados como terapia únicas, todas estas comparadas al control^{76,77}, en conclusión se han obtenido resultados positivos pero poco prometedores⁷⁸.

Un estudio frecuentemente citado del uso de AAL como tratamiento de SBA fue el realizado por López Jornet y cols. (2009) correspondiente a un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde utilizando 800mg diarios de AAL no encontraron diferencias significativas con el grupo placebo⁷⁹, otro estudio reportado con frecuencia es el de Cavacanti y cols.(2009), el cual fue un ensayo cross-over, doble ciego, aleatorizado, en 38 pacientes, donde la mejoría de los síntomas fue menor en el grupo con AAL comparado con el grupo placebo⁸⁰. La terapia con reemplazo hormonal ha mostrado un mínimo efecto en no más del 25 % de los pacientes¹, esta terapia no está indicada para el tratamiento de SBA¹⁵. Intervenciones psiquiátricas han mostrado ser satisfactorias en el 74 % de los pacientes con diagnóstico de SBA, en este grupo de estudio un 65% de los pacientes contaban con diagnóstico de alguna alteración psiquiátrica, la terapia principal se basó en escuchar al paciente, lo cual permitía al paciente entender sus síntomas⁸¹.

Se ha utilizado clonazepam en forma de solución de 2,5 mg /mL (gotas de 0,1 mg), 5 gotas diluidas en 5 cc de agua manteniéndola por 5 minutos en la boca para luego escupir los restos⁶⁸, con resultados favorables pero temporales⁸². Siendo el uso tópico el que ha mostrado mejores resultados que el sistémico²³, la falta de resultados a largo plazo, limitan el valor potencial de este medicamento para el manejo de SBA¹⁵. Se ha usado clonazepam sistémicamente conjunto con venlafaxine, inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, que conduce a una mayor inhibición del dolor centralmente localizado, que controla conjuntamente depresión y dolor crónico⁴, se ha demostrado una mayor unión de benzodiazepinas a subunidades alfa 1 y alfa 2 de receptores GABA, siendo menor en receptores 4 alfa y 5 alfa, esta falta de unión a estos últimos, puede explicar que puede no funcionar bien en algunos casos, adicionalmente las benzodiazepinas reducen la desinhibición del nervio cuerda del tímpano, regulando la activación del trigémino, responsable de la sensación ardorosa¹⁴, se ha demostrado la efectividad del clonazepam para el manejo de SBA; es importante destacar los efectos secundarios reportados, el más importante es la somnolencia⁷⁷, aunque se administre tópicamente, ya que puede haber absorción sistémica, incrementando el riesgo de dependencia conforme transcurre el tiempo⁷⁵. Presencia de xerostomía, alteraciones del gusto y ciertos estados psicológicos son sugeridos como predictores de los resultados con terapia con clonazepam³⁵.

La combinación de clonazepam con gabapentina ha sido utilizado³⁸, la pregabalina ha resultado útil para el tratamiento de SBA primario y secundario, manteniéndose una vez cesada la administración del mismo⁸³.

Los medicamentos tópicos deben ser la primera elección de tratamiento seguido por antidepresivos tricíclicos²⁸, como la amitriptilina a baja dosis⁸⁴, y la pregabalina o gabapentina como segunda línea de tratamiento³⁵, los antidepresivos tricíclicos deben ser usados con cautela a dosis baja de 10-40 mg al día, ya que podrían ocasionar xerostomía, agravando el cuadro de ardor oral⁴³; se ha reportado la combinación de loflazepato (benzodiazepina) como monoterapia o combinado con amitriptilina, para el manejo de SBA⁸⁴ y la fluoxetina inhibidor selectivo de recaptura de serotonina ha sido efectivo para el tratamiento de dolor neuropático. En un estudio, iniciaron con dosis de 20 mg al día de fluoxetina, en el grupo de estudio la terapia fue efectiva total o parcialmente en el 78% de los pacientes, comparado con el grupo control al cual no se le administró ningún tratamiento dando resultados en un 50% en la reducción de la sintomatología; sin embargo es importante mencionar los efectos secundarios reportados: náuseas transitorias, cefaleas esporádicas y mareos; la mejoría en los pacientes y la posibilidad de usarlo en pacientes con diagnóstico de depresión, hacen necesario tomarlo en cuenta como

un agente terapéutico para el manejo de SBA ⁸⁵, se ha combinado también sertralina con psicoterapia con resultados positivos ⁸⁶.

Tabla 1. Características de estudios clínicos que usaron clonazepam para tratamiento de SBA

Autor/ año	Tipo de estudio	Control	No Sujetos	Dosis	Vía de Administración	Seguimiento	Método de Evaluación	Resultado
Woda et al (1998)	Serie casos	-	25		tópica	4 sem-29 mes	VAS	Mejoría en 50 % pacientes
Gremau-Richard et al. (2004)	ECA	Placebo	41	1 mg	tópica	14 días-6 meses	ECN	Mejoría en algunos pacientes
Rodríguez de Rivera et al. (2010)	ECA	Placebo	66	0,5 mg	tópica	6 meses	EVA	Mejoría en algunos pacientes
Amos et al. (2011)	Serie casos	-	36	0,5 mg	Combinada	NA	ECN	Mejoría
Heckman et al (2012)	ECA	placebo	20	0,5 mg	sistémica	2 semanas	EVA,	Mejoría
Grushka et al (1998)	Serie casos	-	30	0,25 -3 mg	sistémica	2 meses-2 años	NA	70% mejoría
Fenelon et al. (2017)	Retrospectivo	Amitriptilina	39	10 gotas 0,1 mg	sistémica	3 meses	ECN	Similares

ECA: ensayos controlados aleatorizados. ECN: Escala clasificación numérica. NA: No Aplica

La Gabapentina también se ha utilizado para el manejo de SBA, obteniendo resultados positivos en un 50% que se incrementa a un 70% cuando se combina con ALL comparado con 15% en el grupo que se utilizó placebo ⁷⁷. Tratamientos con duloxetina en pacientes que han sido refractarios al uso de clonazepam, gabapentina y bloqueo nervioso, han mostrado que la eficacia de la duloxetina puede ser por el efecto modulador en la neurotransmisión seratogénica, aun si un cuadro de depresión no ha sido diagnosticado ^{87,88}.

Se ha demostrado que el uso de anestesia tópica es útil para el manejo de SBA²³, los bloqueos regionales con anestesia troncular, puede servir de guía para evaluar si el tratamiento con clonazepam puede ser efectivo⁴⁴, también se ha probado la toxina botulínica en mucosa oral, ya que además de provocar relajación del tono muscular, podría estar relacionada con la regulación de la inflamación neurogénica⁸⁹, la anestesia bupivacaina en tabletas ha demostrado aliviar los síntomas de ardor en pacientes con diagnóstico de SBA, además posee pocos eventos adversos reportados como son molestias al tragar y alteración del sentido del gusto ⁹⁰. Valores altos de HAD se ha visto en pacientes en los cuales el bloqueo lingual ha sido menos efectivo comparado con pacientes control ⁸⁷, valores menores de HAD se han visto en pacientes con alteraciones periféricas ³⁶.

Los enjuagues de bencidamicina no han mostrado efectos favorables para el manejo de pacientes con SBA ^{75,91}, este clorhidrato de bencidamina es un antiinflamatorio y analgésico no esteroideo, aunque no está dilucidado por completo su mecanismo de acción, se considera que puede afectar la formación de tromboxanos y alterar la tasa de formación de prostaglandinas, inhibiendo la agregación plaquetaria y estabilizando las membranas celulares ⁹¹.

La catuama, producto herbolario hecho en Brasil a partir de 4 plantas medicinales, fue utilizado en un ensayo clínico aleatorizado, donde obtuvieron una reducción de la sintomatología del 54,2% en pacientes del grupo de estudio comparado con 24,2% del grupo placebo posterior a 8 semanas de tratamiento, siendo mayor el efecto a las 12 semanas, estos resultados fueron estadísticamente significativos, no se conoce bien su mecanismo de acción, sin embargo en modelos animales tiene efecto vaso relajante y antidepressivo, con efectos similares a la recaptación de serotonina y dopamina ⁹².

Se ha utilizado la capsaicina, la cual regula a la baja la biosíntesis de neurotransmisores y el transporte axonal de nociceptores, inhibiendo la sensibilización central en respuesta a estímulos periféricos, sus efectos secundarios han hecho que la administración sistémica no se realice con frecuencia ⁶¹, la capsaicina induce la reducción de sustancia P y la desensibilización de canales TRPV1 calcio dependientes, provocando analgesia ³⁹. Los receptores TRPV1 están localizados principalmente en las fibras polimodales C, generan excitación neuronal y liberación de mediadores proinflamatorios seguido por una mayor sensibilidad a estímulos mecánicos y térmicos ^{93,94}, sin embargo, la aplicación repetida de capsaicina causa activación prolongada de TRPV1, resultando en pérdida de funcionalidad de los receptores, lo que provoca alteraciones de nocicepción local por periodos prolongados^{94,95}. Para el tratamiento de SBA se ha usado gel de capsaicina en una concentración del 0,01 % y 0,025%, ofreciendo una alternativa a corto plazo ⁹⁴, asimismo se ha propuesto la utilización de enjuagues con GABA para reducir el dolor y la sensibilidad cuando se aplica la capsaicina, enjuagues con solución de GABA al 0.05 mol/L o GABAG al 0,5 mol/L al igual que enjuagues con 1% de lidocaína, fueron efectivos reduciendo la sensación de ardor oral producida por la aplicación tópica de capsaicina en la lengua; adicionalmente, la capsaicina incrementa los umbrales de detección mecánica en la lengua, es decir, la hace menos sensible, los enjuagues con GABA también ayudaron a mejorar la sensibilidad al calor en los pacientes⁹⁶, en otro ensayo clínico usando enjuagues de capsaicina en una concentración al 0.02%, se obtuvo disminución promedio de 2 puntos en la escala de 0 al 10 usando VAS a los 7 días de tratamiento comparado con el valor inicial, el grupo control no tuvo cambio ⁹⁵.

Niveles de palmitoiletanolamida (PEA) son significativamente elevados en pacientes con SBA, comparados con pacientes sanos y correlacionado con sintomatología depresiva ⁹³, se ha propuesto que el PEA actúa como un protector endógeno producido para contrarrestar el dolor inflamatorio y el daño celular neuronal ⁹³, alivia el dolor neuropático actuando a través de receptores nociceptivos, modulando células no neuronales, en particular las células cebadas y células de la microglia que contribuyen al desarrollo y mantenimiento del dolor crónico por la liberación de mediadores que interactúan con las neuronas para incrementar la sensibilidad al dolor; se han visto resultados significativos comparando con placebo cuando se administran microgránulos de 600 mg de PEA para el tratamiento de SBA, estos resultados fueron favorables por un periodo de 60 días, incrementando la sintomatología posterior a este periodo ⁹³. Aceite de oliva enriquecido con lincopene se ha utilizado también para el tratamiento de SBA, este último es un carotenoide con propiedades antioxidantes; se realizó un ensayo clínico utilizando como instrumentos de medición la VAS y OHIP-14, obteniéndose resultados positivos pero sin presentar diferencia significativa comparado con el grupo placebo⁹⁷.

También se ha utilizado la acupuntura para modulación del dolor, estudios de neuroimagen han indicado que la acupuntura favorece la actividad de múltiples áreas cerebrales corticales y subcorticales, las cuales incluyen redes límbicas antinociceptivas endógenas, esta respuesta a la estimulación todavía no ha sido completamente entendida. Se ha reportado cambios en el flujo sanguíneo e incremento en la microcirculación en la cavidad oral con mejora significativa en pacientes con SBA tratados con acupuntura. Con respecto a la auriculoterapia se sugiere que el mecanismo de acción está relacionado con la modulación de la formación reticular y el sistema nervioso autónomo, la aurícula tiene inervaciones que sensibilizan regiones como el tronco encefálico, corteza y cerebelo, cada punto de la aurícula está, conectada con una parte del cerebro y del sistema nerviosos central⁹⁸. Se ha utilizado acupuntura y auriculoterapia para el tratamiento de SBA, con resultados significativos en cuanto a la disminución de la sintomatología con seguimiento a 2 años, utilizando VAS y OHIP-14 ⁹⁸; debido al pequeño número de pacientes utilizando esta terapia no se puede concluir con respecto al valor de su uso en pacientes con SBA ¹⁵.

El uso de protectores orales ha mostrado ser un tratamiento efectivo para el SBA, la maniobra consiste en colocar un tipo de funda fina de polietileno en la lengua, desde la punta hasta el tercio posterior, donde se le pide al paciente evite tocar con la misma los dientes y/o dentadura, la aplicación es de 15 minutos tres veces al día durante dos meses, se observaron resultados significativamente favorables utilizando VAS, HAD y OHIP -49 como instrumentos de medición⁹⁹.

Se ha reportado el uso de aloe vera como protector de la mucosa oral a repetidos traumas, en una concentración del 70%, tres aplicaciones al día de 0,5 ml, en este estudio se utilizó la escala visual análoga, OHIP-49 y HAD para evaluar las condiciones del paciente, se plantea que el mecanismo de acción del aloe vera posee un efecto antiinflamatorio a través de la disminución de la adhesión leucocitaria y los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF)¹⁰⁰.

El láser de baja intensidad ha surgido como una opción no farmacológica, esta radiación es usada por la capacidad de modular procesos metabólicos, bioquímicos y fotofísicos; transformando la luz del láser en energía útil para las células, esta energía provoca reacciones mitocondriales e incrementa la producción de ATP, incrementa los niveles de calcio intracelular y el número de mitosis, además que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y de reparación de tejidos, esta acción analgésica está relacionada con la inhibición de mediadores del dolor e incrementa los potenciales de membrana nerviosa, reduciendo la velocidad de conducción del impulso nervioso, lo que explica los resultados encontrados con este tratamiento²³.

Tabla 2. Características de estudios clínicos que usaron LBI para tratamiento de SBA

Autor/ año	Tipo de estudio	Control	No Sujetos	Longitud onda laser (nm)	Esquema	Seguimiento	Método de Evaluación	Resultado
Valenzuela et al.(2017)	ECA	placebo	44	815	1xsem/4sem	4 semanas	VAS/OHP/saliva	15% mejoría grupo estudio/7% grupo control
Sugaya et al.(2016)	ECA	Placebo	23	790	2x sem/2sem	3 meses	EVA	Mejoría comparado placebo
Arbabi- Kalati (2015)	ECA	Placebo	20	630	2xsemana/1 sem	2 semanas	EVA/OHIP	Mejoría significativa, ardor-OHIP
Spanemberg et al.(2015)	ECA	Placebo	78	830-830-635	1xs/10s;3xs/9s;3xs/9s	8 semanas	EVA/OHIP	Mejoría significativa EVA-OHIP
Arduino et al.(2016)	ECA	Clonazepam	33	980	2xsem/5sem	12 semanas	EVA/OHIP/McGill	Laser superior clonazepam
Pezlj-Ribaric et al.(2013)	ECA	Placebo	40	685	5xsem/4 sem	NA	EVA/nivelesTNF-IL-6	No diferencia
Vukoja et al.(2011)	ECA	Placebo	40	685	5sem/2sem	NA	EVA	No diferencia
Kato et al.(2010)	PP	-	11	790	1xsem/3sem	6 semanas	EVA	80% mejoría
Romeo et al.(2010)	PP	-	25	690,910	2xsem/4sem	NA	ECN	68% mejoría
Dos Santos et al.(2011)	Serie casos	-	10	660	1xsem/10sem	3 meses	EVA	58%mejoría
Dos Santos et al.(2015)	PP	-	20	660	1xsem/10sem	NA	EVA	49%mejoría
Yang y Wang (2011)	Serie casos	-	10	830	1xsem/1-7sem	12 msses	EVA	47% mejoría

ECA: ensayos controlados aleatorizados PP: Prueba Piloto. NA: No Aplica

Se han realizado tres revisiones Cochrane de intervenciones para el manejo de SBA; la primera en 2000 donde analizaron seis intervenciones; dos utilizando antidepresivos, donde no existió diferencia entre el tratamiento activo y el placebo, uno donde utilizaron terapia conductiva conductual obteniéndose resultados favorables, en otra utilizaron enjuagues de clorhidrato de bencidamina sin encontrar diferencia significativa con respecto al placebo, una intervención más fue sobre el uso de reemplazo hormonal sin tener tampoco resultados significativos, complejo vitamínico con AAL fue la última intervención, donde los resultados

fueron favorables, pero deben interpretarse con precaución¹⁶.

La segunda revisión se realizó en 2005 agregando nuevos estudios para el manejo de SBA, dos de ellos evaluaron antidepresivos; uno con resultados positivos usando 50 mg al día de amisulpride, otro administrando trazodona no mostrando resultados favorables, similar a la anterior revisión, vuelven a citar los resultados favorables con terapia cognitivo conductual y los resultados no favorables cuando se utilizó terapia de remplazo hormonal o enjuagues de clorhidrato de bencidamina, dos ensayos más en los que usaron AAL no reportando resultados concluyentes para esta terapia, aunque los resultados muestran ser positivos, en esta revisión se incluye el uso de clonazepam en un ensayo clínico con resultado significativamente positivo¹⁰¹.

La última revisión Cochrane del 2016 incluyó 23 ensayos clínicos¹⁰², los primeros dos utilizan antidepresivos y ansiolíticos, sin demostrar diferencias en cuanto a su beneficio para el tratamiento de SBA, un tercer estudio reportó efectos adversos a estos medicamentos como somnolencia y mareos; el cuarto, demostró el uso benéfico de la gabapentina, que fue similar a los resultados obtenidos con AAL; evaluando las benzodiazepinas, 4 estudios mostraron efectos positivos con la administración sistémica como tópica de clonazepam, pero con altos sesgos, razón por la cual no se recomienda totalmente para su uso.

Un análisis de colinérgicos como el betanecol, no obtuvo resultados significativos con alto riesgo de sesgos; doce estudios más donde analizaron suplementos dietéticos, incluyendo el AAL solo o combinado con otros elementos, concluyendo que estos no aportaban evidencia sustentable para el uso de ninguna de estas terapias; otro trabajo consistió en evaluar el uso de radiación electromagnética, donde obtuvieron resultados favorables a corto plazo, pero sin evidencia concreta para su recomendación; también fue estudiado el uso de protectores plásticos en la lengua donde reportan resultados positivos con riesgo de sesgo alto. Los últimos cinco estudios analizaron tratamientos tópicos con enjuagues de bencidamina, lactoperoxidada, urea y capsaicina, con evidencia débil o contradictoria con relación a la recomendación para su uso. En conclusión, de todos los estudios analizados, de los que se obtuvieron alguna evidencia de los beneficios altos a corto plazo fue con el uso de radiación electromagnética, clonazepam tópico, barreras físicas y anticonvulsivos¹⁰².

Existen resultados contradictorios con respecto al uso de ALA, razón por la cual se ha limitado la recomendación de su uso¹⁵, la revisión sistemática más reciente de SBA, expresa que AAL es el tratamiento más común encontrado con resultados significativos en la mayoría de los casos, ya sea solo o en combinación con otras terapias⁷⁷; también se han usado terapias con reemplazo de zinc, sin obtenerse resultados favorables¹⁰³, otro estudio comparando capsaicina (250 mg de emulsión de chiles rojos), 400 mg de AAL dos veces al día y enjuagues de lisozima lactoperoxidasa es comparada con el placebo, obteniendo resultados significativos en relación a la mejoría de la sintomatología ardorosa usando VAS en todos los grupos. Solo manteniendo el tratamiento con capsaicina la mejoría a dos meses de seguimiento es evidente; recomendando así el tratamiento a largo plazo con AAL y capsaicina aunado al uso recomendando de lisozima lactoperoxidasa como terapia de apoyo¹⁰⁴.

En otra revisión de ensayos aleatorizados para el manejo de SBA analizaron 8 estudios con ácido alfa lipoico, 4 de capsaicina, 3 usando clonazepam y dos utilizando psicoterapia, donde obtuvieron beneficios resultados relativos con estas terapias en los primeros dos meses; otros estudios, dos usando agentes anestésicos, dos con tratamiento antidepresivo, uno usando aloe vera y otro más aplicando aceite de oliva enriquecido con lincopeno, dieron como resultados negativos ya que los pacientes no mostraron mejoría; parece ser que con el uso de protectores plásticos de lengua y la combinación de plantas medicinales Brasileñas llamada Catuama si existe una mejoría relativa².

La revisión sistemática de tratamientos y su nivel de evidencia para el manejo de SBA, establece en cuanto a tratamientos tópicos que el clonazepam posee resultados parcialmente favorables, no siendo recomendados enjuagues con bencidamina ni con lactoperoxidasa; con respecto a los tratamientos sistémicos, posterior a la evaluación, el uso de amiluspride resulta aconsejable en pacientes con SBA; dosis de 600 mg de AAL por un periodo de 2 meses resulta favorable como medida de tratamiento, así como las cápsulas de capsaicina que tuvieron buenos resultados, contrariamente no se obtuvo resultados favorables utilizando trazodona o betanecol. Las terapias cognitivas individuales o grupales, así como la psicoterapia mostraron efectividad en relación a la disminución de la sintomatología en estos pacientes²⁰.

En relación a los tratamientos tópicos para el manejo de SBA, no existe suficiente evidencia de soporte o rechazo del uso de un intervención en particular, esto debido al alto riesgo de sesgo¹⁰⁵. Es importante mencionar el papel del efecto placebo en la respuesta a los tratamientos; en una revisión realizada en 10 estudios, se encontró que el 83% de los pacientes mostraban alguna mejoría con los tratamientos administrados, mientras que el 17% restante no mostraron mejoría, en 6 de los 10 estudios, en el grupo placebo el efecto positivo fue entre el 15% al 74%, en tres de los estudios revisados los resultados del agente activo no mostró diferencia con el placebo¹⁰⁶, la respuesta global al efecto placebo después de realizar la revisión sistemática es del 72%. Avances recientes en métodos de neuroimagen y comportamiento psicosocial han demostrado que el efecto placebo es un fenómeno neurobiológico real que altera la experiencia de dolor durante la analgesia placebo como resultado de una actividad inhibitoria nociceptiva¹⁰⁶, se ha observado que la respuesta al placebo en pacientes con depresión esta alrededor del 30% comparado con 50,4% en pacientes sin esta alteración¹⁰⁶. En un estudio ampliamente citado de clonazepam tópico para tratamiento de SBA, mencionan que el efecto placebo puede ser causal de un 10,7 % de mejoría en los pacientes con sintomatología ardorosa³¹.

La escala visual análoga (VAS) es el instrumento más utilizado para analizar los resultados de los tratamientos en el síndrome de boca ardorosa, esta consiste en una escala numérica del 0 hasta el 10; se han descrito otras escalas con principios similares^{72,77}. En la última revisión Cochrane de las 23 revisiones de tratamiento, 17 utilizan la escala visual análoga como instrumento de medición, el uso de VAS ha sido valiosa para una descripción más precisa del comportamiento diario de la alteración, sobre todo para correlacionar alteraciones del ciclo circadiano con el dolor¹⁰⁷ así mismo se han utilizado instrumentos para evaluar la calidad de vida como el Oral Health Impact Profile (OHIP) en sus versiones de 49 preguntas y 14 preguntas¹⁰².

El OHIP-14 mide 7 dimensiones, es derivado del cuestionario largo de 49 preguntas descrito por Slade y Spencer en 1994, fue diseñado para medir la frecuencia de las dificultades asociadas con boca, diente o dentadura en el pasado reciente; mide limitación funcional, dolor, disconformidad psicosocial, discapacidad física, psicológica, social e incapacidad^{108,109}, este instrumento ya ha sido validado en México¹¹⁰, hay estudios que proponen el uso de OHIP-14 ya que es más precisa y enfocada en el dolor de pacientes con rasgos psicológicos y de comportamiento, asimismo el GOHAI explora limitaciones funcionales en relación con el dolor⁶⁸. Se ha encontrado que los pacientes con diagnóstico de SBA poseen una correlación positiva con los valores obtenidos de VAS y de OHIP 49¹¹¹, se ha revisado que los síntomas como sequedad y ardor oral está relacionado con un detrimento en la calidad de vida⁵⁵, asimismo se ha usado el HAD solo como indicador, y no de diagnóstico definitivo de ansiedad y depresión⁷⁰, valores anormales de HAD han sido descrito en pacientes con SBA, con valores mayores de ansiedad que depresión; expertos en el área de medicina bucal recomiendan seis dominios a evaluar en pacientes con SBA, que deberían incluir: dolor, funcionamiento físico y emocional, evaluación global de mejoría del participante y satisfacción con el tratamiento, efectos adversos y disposición de los participantes^{20,112}.

Se han descrito múltiples procesos etiológicos con respecto al síndrome de boca ardorosa, por lo que no existe un criterio totalmente unificado con respecto a una explicación certera de su origen; derivado de esta diversidad de criterios se han propuesto múltiples terapias para el tratamiento de esta condición, unas con mayor éxito que otras sin presentarse un éxito total con alguna de ellas.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe una terapéutica totalmente aceptada para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa probablemente por su etiología multifactorial, que proporcione una mejoría en la sintomatología de los pacientes, dentro de las alternativas de tratamiento existe el láser de baja intensidad y clonazepam.

¿Cuál es la efectividad de laser de baja intensidad combinado con clonazepam tópico para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa en pacientes que asisten al servicio de medicina bucal de la DEPeI-UNAM durante el periodo julio 2019-junio 2020?

7. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Boca Ardorosa (SBA) sigue siendo una condición que puede llegar a menoscabar la calidad de vida de las personas que lo padecen y para la cual no existe un tratamiento universalmente aceptado. El uso de laser de baja intensidad combinado con clonazepam tópico no ha sido utilizado en combinación para tratar esta alteración; el uso de ambos podría lograr una mejoría significativa de la sensación de boca ardorosa en comparación con la sensación que perciben los pacientes que solo utilizan clonazepam tópico o el láser de baja intensidad, ya que se tendría una sinergia de estas dos terapias que han tenido resultados prometedores en diversos estudios clínicos.

8. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

Evaluar la efectividad del láser de baja intensidad combinado con la administración tópica de clonazepam en la disminución de la sintomatología ardorosa de la cavidad bucal en pacientes adultos que cuenten con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa, comparado con el uso de laser de baja intensidad (LBI) o clonazepam tópico en los pacientes que asisten a la clínica de medicina bucal, DEPeI de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, durante el periodo marzo 2019-marzo 2020.

6.2 Objetivos Específicos

1. Identificar si existe disminución de ardor en cavidad bucal en pacientes bajo tratamiento con clonazepam tópico más LBI comparado con el uso de clonazepam tópico o de laser de baja intensidad en pacientes adultos que cuenten con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa que asisten a la clínica de medicina bucal de la DEPeI, FO, UNAM, durante el periodo marzo 2019-marzo 2020.

2. Analizar si hay un cambio en la calidad de vida de los pacientes adultos bajo tratamiento con clonazepam tópico más uso de LBI comparado con los pacientes que es administrado clonazepam tópico o laser de baja intensidad que cuenten con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa que asistieron a la clínica de medicina bucal DEPeI, FO, UNAM, durante el periodo marzo 2019-marzo 2020.

9. HIPÓTESIS

El uso del láser de baja intensidad aunado a la administración de clonazepam tópico podría propiciar disminución de la sintomatología ardorosa de la mucosa bucal en los pacientes que presentan esta condición comparado con el uso de clonazepam tópico o laser de baja intensidad.

Se espera una disminución de la sintomatología ardorosa a los 15 días del 50% utilizando la EVA como instrumento de medición, así como una disminución significativa utilizando prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon utilizando OHIP-14 como instrumento de medición.

Hipótesis alterna: El uso de laser de baja intensidad combinado con clonazepam tópico disminuye la sensación de boca ardorosa en comparación con la sensación que perciben los pacientes que solo utilizan terapias solitarias de clonazepam tópico o laser de baja intensidad.

Hipótesis nula: No existe diferencia en la sensación de boca ardorosa en los pacientes que usan clonazepam tópico combinado con láser de baja intensidad comparado con el solo uso de clonazepam tópico o laser de baja intensidad.

10. MATERIALES Y MÉTODOS

10.1 Diseño general

Ensayo clínico aleatorizado cegamiento parcial. Cegamiento para el paciente y parcial para quien aplica el tratamiento.

10.2 Selección de los participantes/ Reclutamiento de los participantes

Pacientes que acudieron a la clínica de Medicina bucal durante el periodo de julio 2019 a marzo 2020 y que contaban con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa fueron invitados a participar. Aproximadamente asisten un promedio de 17 pacientes por año con este síndrome. Se planteó contactar a los pacientes tratados en el servicio en los últimos 6 años y que tuvieran mejoría en la sintomatología ardorosa, fueron invitados a formar parte del estudio, contando con un total de 71 pacientes ya tratados.

10.3 Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra utilizando el programa informático PAAS con un poder del 90.552% para rechazar la hipótesis nula, basándose en la literatura en el artículo de Arbabi y colaboradores, donde se probó la eficiencia del láser de baja intensidad para el tratamiento de SBA, en este estudio se obtuvo una diferencia en promedio de 4 puntos en escala visual análoga de 8.0 a 4.0 con una desviación estándar de 1.5 para el grupo que uso laser y de 3.0 para el grupo control, con un nivel de significancia de 0.05; se obtuvieron en este cálculo un numero de 9 participantes en cada grupo, con una pérdida del 10% esperando tener 10 pacientes en cada grupo. Un primer grupo al que se le aplico terapia con láser activado y clonazepam tópico, un segundo grupo al que se le administró clonazepam tópico y láser inactivado y un tercer grupo al que se le aplico terapia con láser activado y placebo de clonazepam tópico, un total de 30 participantes, se realizó igualmente el cálculo de muestra

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

usando la fórmula para comparar dos medias, , donde n= a los sujetos necesarios en cada una de las muestras, Z_{α} =valor de Z correspondiente, Z_{β} =valor de Z correspondiente, S^2 = varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control y d=valor es la diferencia que se desea detectar.

$$n = \frac{2(1.645+1.282)^2 * 3^2}{4^2} = \frac{2(2.927)^2 * 9}{16} = \frac{17.1346 * 9}{16} = \frac{154.206}{16} = 9,6$$

Obteniéndose 10 sujetos por grupo, con el 10% de perdida, se estimó por ende 11 sujetos por cada uno de los grupos de estudio para un total de 33 personas.

10.4 Tipo de asignación de grupos

Probabilístico aleatorio, ya que todos los pacientes tienen la misma posibilidad de pertenecer a cada grupo de tratamiento, se utilizó programa estadístico para realizar dicha aleatorización.

10.5 Estrategia de asignación

Mediante el uso programa de computadora Stata (Stata Corp.) se distribuyeron los pacientes a cada grupo, se realizó distribución por bloques para garantizar que pertenecieran equitativamente a cada grupo.

10.6 Criterios de Selección

10.6.1 Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos mayores de edad, con sensación de boca ardorosa de más de 3 meses de evolución sin lesiones orales, ni sistémicas que pudieran estar involucradas con sintomatología ardorosa, que aceptaron participar en el estudio.

10.6.2 Criterios de exclusión

Pacientes que estaban bajo tratamiento antineoplásico o con antecedentes de neoplasias malignas de cabeza y cuello, así como bajo tratamiento con benzodiazepinas o antidepresivos sistémicos, pacientes con alteraciones en coagulación sanguínea, hiposalivación, Síndrome de Sjogren, embarazadas y pacientes incapaces de poder seguir las indicaciones de administración de medicamentos tópicos orales, así como aquellos que manifiesten no poder asistir a las terapias.

10.6.3 Criterios de eliminación

Pacientes que una vez estando en el estudio no acudieron a las terapias de aplicación laser en las frecuencias asignadas, aquellos que llegaron a presentar efectos secundarios de importancia con el uso de laser o de clonazepam tópico, o los que no acudieron a la cita de valoración para aplicación de instrumentos de evaluación, así como aquellos que decidieron no pertenecer al estudio.

10.7 Instrumento de medición y Frecuencia de la medición

Se aplicó inicialmente (tiempo 0) antes de iniciar los tratamientos (cita inicial), un instrumento para valorar el dolor-ardor, utilizando la escala visual análoga y el cuestionario Oral Health Impact Profile en su versión corta de 14 preguntas (OHIP-14), el cual es un instrumento validado en México que mide los efectos de los trastornos bucodentales en actividades de la vida diaria; posteriormente ambos instrumentos se aplicaron a los 14 días (tiempo 1), 2 meses (tiempo 2) y 3 meses (tiempo 3). En los anexos se encuentran los formatos de escala visual análoga y OHIP-14. Ambos instrumentos fueron aplicados por un alumno de servicio social debidamente entrenado con el fin de participar en esta investigación, y se le explico la manera de dirigirse al paciente para aplicar la escala visual análoga y el OHIP-14.

Los resultados de cada instrumento aplicado a cada paciente en la escala visual análoga del 0 al10 y siguiendo el método aditivo para calificación del OHIP-14 que otorga valores entre

0-56 en total; donde la casilla, nunca equivale a un valor de 0, casi nunca un valor de 1, algunas veces valor de 2, frecuentemente valor de 3 y siempre un valor de 4, donde cada una de las 14 preguntas del cuestionario cuenta con la misma escala. Los resultados obtenidos fueron vaciados en el programa Epidata para realizar una base de datos, para su posterior análisis estadístico con el programa Stata (Stata Corp).

10.8 Intervención

De manera individual se le explico a todos los pacientes incluidos en el estudio, la forma de utilizar y aplicar el clonazepam tópico; (tabletas de 1 mg 3 veces al día) las cuales el paciente debería succionar durante un tiempo de 3 minutos, posterior a las comidas, explicándole que debería pasar por todas la áreas bucales, sin tragar ni colocar exclusivamente bajo la lengua; posteriormente debería escupir los sobrantes; este medicamento fue utilizado por 2 semanas, el tratamiento lo realizaron todos los participantes en el estudio; en el grupo donde se utilizaron tabletas de placebo se dieron las mismas indicaciones de uso. Se entregaron las tabletas correspondientes a los días; entre cada aplicación de láser, se evaluó en la mañana de la aplicación de tratamiento láser, las maniobras de aplicación del clonazepam tópico y se dieron las indicaciones correspondientes a los pacientes. Así mismo se entregó formato donde se explicaba por escrito las indicaciones de la administración, se hicieron llamadas regulares a los pacientes y se revisó el número de tabletas que poseía el paciente en cada cita, ya que se le proporciono el número exacto que necesitaba entre cada una de las citas, todo esto con el fin de garantizar el apego al tratamiento.

A los pacientes que pertenecieron a los grupos donde se aplicó el láser activado, se utilizó un láser de baja intensidad de diodo InGaAsp marca Biolase longitud de onda de 940 nm, con punta de 400 μm . con aplicaciones en 10 sitios de la cavidad oral (dorso de lengua, paladar duro, mucosa yugal, labio inferior y piso de boca) de manera bilateral a una distancia de 15 mm, 10 segundos por puntos; cuando el paciente refirió otros lugares específicos donde se presentó sintomatología ardorosa se aplicó el láser en el sitio y la información fue recolectada para su inclusión en los resultados; para la elección de estos criterios nos basamos en la literatura y en los estudios que reportaron tener una mejoría en la sintomatología; quizás el aspecto más importante es la fluencia, que es la energía suministrada en el tiempo en un área determinada, se analizó el promedio de lo reportado en la literatura; utilizando los parámetros del aparato laser se ubicó en 7.92 J/cm^2 por punto, se llevaron a cabo 6 sesiones las cuales se realizaron con un día de por medio a las 10:00 am por las mismas 2 semanas que duro el tratamiento tópico.

Al grupo en el que se usó el láser inactivado, se le aplico terapia laser con características similares de duración de las sesiones y los sitios de aplicación, pero con el dispositivo bloqueado por un adhesivo que no era percibido por el paciente, aunado al uso de clonazepam tópico. Al grupo que se les administraron las tabletas placebo con características similares a las de clonazepam, se le aplicaron las sesiones de laser activo con las especificaciones antes mencionadas. Los instrumentos de medición fueron aplicados en el seguimiento por parte de una estudiante de servicio social que perteneció al equipo de trabajo.

10.9 Variables

Principales

10.9.1 Variables dependientes

1) Dolor-ardor en mucosa oral. Se utilizó la Escala Visual Análoga para su evaluación

2) Calidad de Vida. Se utilizó el cuestionario Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) para su evaluación el cual mide el efecto de los trastornos bucodentales en la vida diaria.

10.9.2 Variables independientes

Tratamientos: Grupo 1, combinación de terapias de laser de baja intensidad y clonazepam tópico, en este grupo es en el cual se espera mejoría en sintomatología comparada con la que se podría obtener con los grupos 2 y 3, con terapias aisladas de clonazepam tópico o LBI respectivamente.

Secundarias

1) Edad 2) Sexo 3) Tiempo de inicio de síntomas 4) Frecuencia de sintomatología ardorosa 5) Frecuencia de aparición de los síntomas 6) Sensación de disminución de flujo salival 7) Ansiedad y Depresión, usando para esto cuestionario HAD (anexo n#2) 8) Presencia de diabetes mellitus controlada 9) Presencia de alteraciones en glándula tiroidea 10) Presencia de reflujo gastroesofágico 11) Presencia de alergia a medicamentos o alimentos 12) Ubicación de la sensación de ardor en cavidad oral 13) Presencia de anomalías en mucosa oral 14) Hidratación de mucosa oral 15) Requirió la realización de análisis sanguíneos 16) Requirió la realización de cultivo oral 17) Requirió la realización de biopsia oral 18) Sensación de disminución de flujo salival 19) Medición de flujo salival con saliva estimulada 20) Medición de flujo salival con saliva no estimulada.

Tabla 3. Variables del estudio

Variables	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de Medición
Sexo	Cualitativa nominal	Sexo del participante	0- Femenino 1- Masculino
Edad	Cuantitativa	Años cumplidos al momento del estudio	Años
Dolor- Ardor	Cualitativa ordinal	Sensación ardorosa en cavidad oral	(Escala Visual Análoga) 0- no hay ardor 10- Máximo ardor percibido
Calidad de Vida	Cualitativa ordinal	Instrumento validado el cual mide efecto de trastornos bucodentales en actividades de vida diaria	OHIP- 14 (Oral Health Impact Profile) versión Español 0-56. Mayor puntuación representa mayor efecto de los trastornos bucodentales en la calidad de vida
Xerostomía	Cualitativa nominal	Niveles de saliva no estimulada < 0,1 ml/min	No Si
Depresión	Cualitativa Ordinal	Valor obtenido en HAD	0-7 no caso 8-10 caso dudoso ≥ 11 caso probable
Ansiedad	Cualitativa ordinal	Valor obtenido en HAD	0-7 no caso 8-10 caso dudoso ≥ 11 caso probable
Tratamiento previo para manejo de boca ardorosa	Cualitativa nominal	Tuvo tratamiento previo para el manejo de boca ardorosa en clínica DePEI u otro	No Si

10.10 Etapas del estudio

Inicialmente el paciente fue valorado por parte de un adscrito y residente de del servicio de la Clínica de Medicina Bucal del Departamento de Patología y Medicina Bucal de la DEPEI; donde se realizaron todos los procedimientos necesarios (anamnesis, examen clínico) así como las maniobras para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales; así como: la realización de análisis sanguíneos, cultivo oral y/o biopsia oral. Una vez corroborado el diagnóstico, se les explico al paciente la existencia del estudio y fue referido para ser invitado a formar parte de este, posteriormente fue entrevistado por el investigador corresponsable (Carlos Contreras Castellanos), se le pidió participar en la investigación con la consecuente firma del consentimiento informado (*anexo #6*). Igualmente se hizo una búsqueda de pacientes ya tratados en el servicio con el diagnóstico de síndrome de boca ardorosa, los cuales ya llevaran más de un año de culminado cualquier tipo de tratamiento establecido que no involucrara el uso de clonazepam o laser de baja intensidad y que los mismos no logran una mejoría en la sintomatología ardorosa, también se les invito a formar parte en el estudio. A todos los pacientes se les efectuó interrogatorio complementario (*ver complemento de historia clínica en anexo #1*) y revisión intraoral adicional, se realizó la asignación a cual grupo pertenecía cada participante de manera aleatoria, se contó con sobres sellados, los cuales contenían a cual grupo pertenecía cada paciente, esta división se realizó previamente utilizando el programa estadístico Stata (Stata corp.), una alumna de servicio social que también forma parte de la investigación aplico por primera vez el instrumento de escala visual análoga (EVA)(*anexo #3*) y el Oral Health Impact Profile en su versión de 14 preguntas (OHIP-14)(*anexo #4*), posterior a esto informaba al operador (Carlos Contreras Castellanos) si el paciente se le aplicaba laser activado o inactivado, la estudiante de servicio era la única persona que tenía la información a cual grupo pertenecía cada paciente, el operador y el paciente desconocían a cual grupo de estudio pertenecía cada participante, la mencionada estudiante igualmente entregaba el recipiente con las tabletas, ya sea de clonazepam en forma activa o placebo, la misma estudiante aplicaba los instrumentos de seguimiento a los 15, 30,60 y 90 días.

Es importante mencionar que se realizó una prueba piloto con pacientes que acudían a la clínica de endodoncia del DEPEI-UNAM con emergencia por dolor, donde se le aplicaron los instrumentos mencionados así como el consentimiento de comprensión de los mismos, tiempo promedio de aplicación y sensibilidad a los cambios tanto al momento de su cita, a la semana y en un par de pacientes que accedieron a acudir a los 15 días; posterior a esto se obtuvo tiempo promedio de 9 minutos, se evidencio que los instrumentos eran sensibles a los cambios y se modificó una palabra de la pregunta 13 del OHIP-14 para mejorar la comprensión del mismo, a sugerencia de los pacientes y aceptación de uno de los investigadores que validaron dicho instrumento en México.

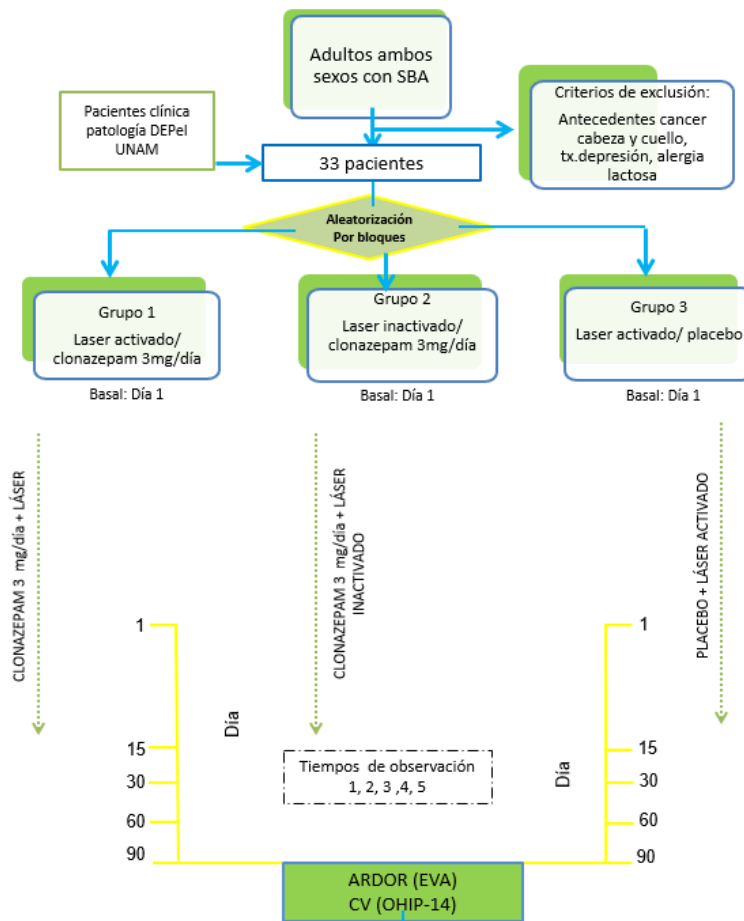


Gráfico 1. Diagrama de flujo de metodología utilizada en el estudio

10.11 Análisis Estadístico

En este estudio se planearon utilizar diversas estrategias de análisis estadístico; inicialmente nos enfocamos a evaluar si existe igualdad entre los sujetos que forman parte de cada grupo de tratamiento, se realizó descripción en cuanto a la edad de los participantes en cada grupo utilizando media y desviación estándar, así como su mediana con rangos intercuartílicos, se planeó realizar análisis de Kruskal-Wallis para considerar la igualdad entre los grupos, con respecto al sexo se detalló el número y proporción de pacientes que pertenecieron a cada grupo, para analizar la diferencia entre los grupos, se aplicó la prueba de Fisher.

Con respecto a las preguntas relacionadas con los síntomas de ardor oral, como la frecuencia de sintomatología ardorosa, donde las opciones fueron todos los días o no todos los días, así como la pregunta relacionada con la frecuencia de presentación de los síntomas, se basó en la clasificación de Lamey y Lewis; ambas preguntas (*categorías*), se detalló frecuencia y proporción de cada una, se aplicó la prueba de Fisher para evaluar las diferencias entre los grupos de tratamiento.

Se analizaron dos preguntas las cuales tenían respuestas dicotómicas, la presencia o no de diabetes mellitus controlada, así como la relacionada si el participante siente o no disminución del flujo salival, en ambas se detallaron en cuadros su frecuencia y proporción en cada grupo de tratamiento, aplicándose prueba de Fisher para evaluar las diferencias entre los grupos. Derivadas de estas preguntas al paciente se le realizó prueba de glucosa capilar, así como mediciones de saliva estimulada y no estimulada, se realizaron cuadros donde se expusieron los valores continuos derivados de las mediciones, utilizando medianas y rangos

intercuartílicos, aplicándose pruebas de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias en cada grupo de tratamiento.

Un punto importante fue la frecuencia de presentación de sintomatología ardorosa en diversas zonas de la cavidad oral, que incluyo lengua, paladar duro, paladar blando, labios, piso de boca, mucosa de carrillos y encías, se describieron en una tabla estos datos y se aplicó la prueba de Fisher para ver las posibles diferencias que se pudieran encontrar en cada grupo de tratamiento, para posteriormente en el apartado de discusión compararlo con los resultados obtenidos en la literatura.

La ansiedad y la depresión son dos variables confusoras que consideramos necesarias evaluar en el estudio, debido a la posible influencia que podrían tener en los resultados del estudio, para tal fin se aplicó el cuestionario HAD a los participantes (ver anexo #2), instrumento validado en México, que consta con 14 preguntas con opciones de respuesta tipo Likert, en cual según el resultado numérico obtenido cataloga al paciente en ambas condiciones como no caso, caso dudoso o caso, para tal fin se evaluaron la diferencias entre los grupos de tratamiento utilizando la prueba de Fisher.

Se consideraron dos variables de desenlace con las cuales se midieron los resultados de los tratamientos aplicados, inicialmente se utilizó la Escala Visual Análoga, la cual utiliza una escala que abarca desde el numero 0 a número 10, este instrumento se aplicó a los participantes en la primera cita, a los 15 días de tratamiento, 1 mes culminado el mismo, así como a los 2 y los 3 meses, se realizó una tabla donde se colocaron las medianas de los valores en cada grupo de aplicación, también se realizó el análisis de suma de rangos de Wilcoxon para analizar las diferencias entre estas medidas, comparando valores iniciales contra los obtenidos a los 15 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses. Estrategia estadística similar se utilizó para analizar los resultados obtenidos al aplicar el cuestionario OHIP (Oral Health Impact Profile) en su versión de 14 preguntas, como otra variable de desenlace para evaluar los resultados de tratamiento en cada grupo.

10.12 Riesgos y beneficios del estudio

Esta investigación según el Reglamento de Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se encuentra en riesgo mayor que el mínimo. Se espera como beneficio probar si la combinación de láser de baja intensidad con clonazepam tópico logra disminuir la sintomatología ardorosa y mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de síndrome de boca ardorosa.

11. RESULTADOS

Posterior a 8 meses de seguimiento del estudio se revaloraron los 25 pacientes candidatos, ya que referían sintomatología ardorosa en la cavidad oral; de ellos, 8 pacientes que fueron valorados inicialmente no cumplían criterios de inclusión, 4 de estos presentaban hiposalivación con sintomatología sugestiva de síndrome de Sjögren, 1 paciente presentó candidiasis no tratada, 3 pacientes les fue imposible asistir a las citas programadas; por lo que continuaron sus tratamientos convencionales con el adscrito en turno; así, la muestra total fue de 17 pacientes; estos fueron separados en sus respectivos grupos para la aleatorización por bloques, obteniéndose 5 pacientes en el grupo A, los que pertenecían aquellos que tuvieron como tratamiento la terapia laser inactivo y clonazepam (1 mg tres veces al día), el grupo B (6 pacientes), con tratamiento de terapia laser activado y placebo de clonazepam, el grupo C (6 pacientes) del grupo de estudio con terapia laser activado y clonazepam 1 mg tres veces al día.

Dos pacientes; del grupo A y del grupo B, solo asistieron a su cita inicial y cita a los 15 días, en el grupo C, dos pacientes perdieron cada uno una cita de seguimiento al primer y segundo mes respectivamente por motivos personales (*gráfica 2*).

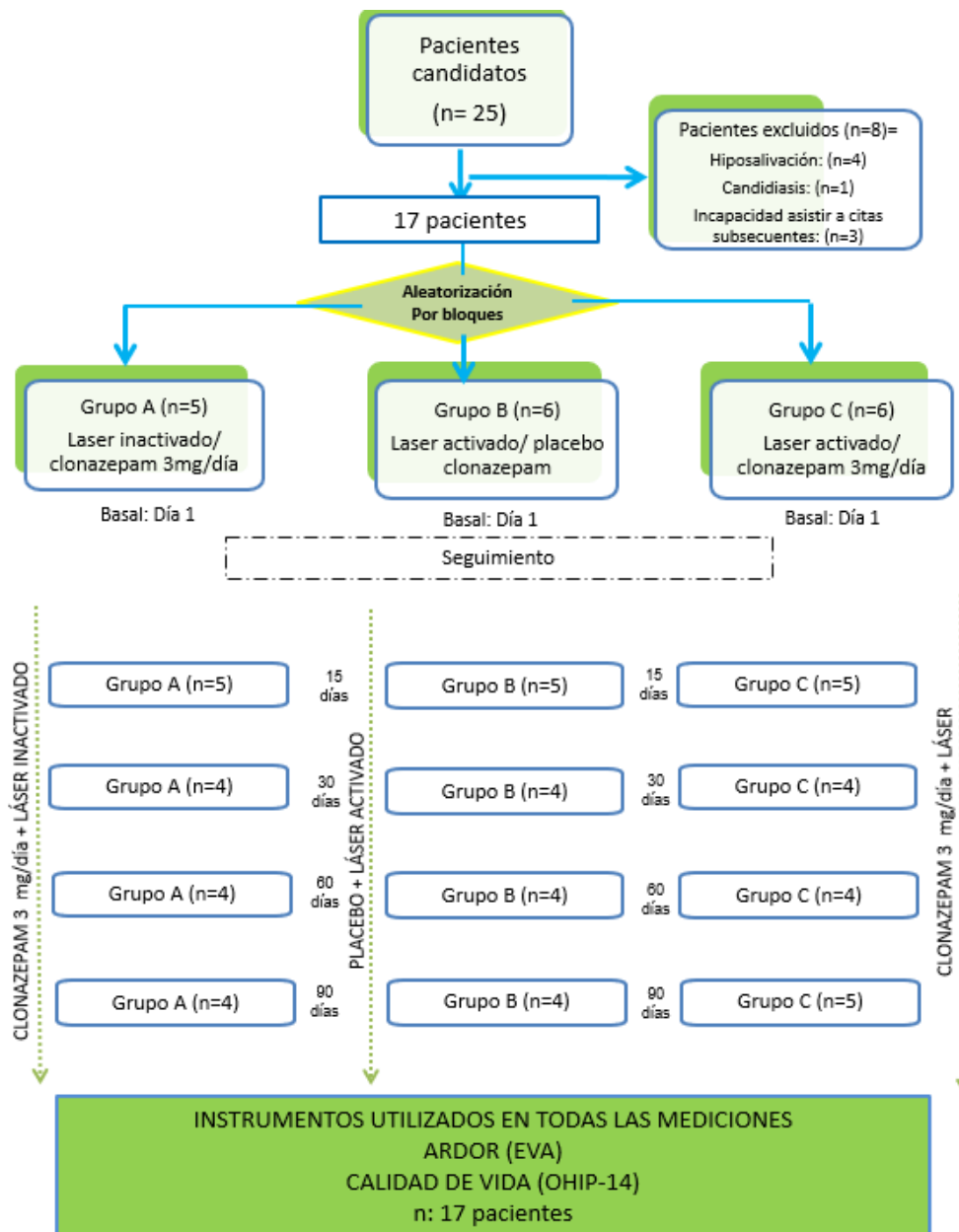


Gráfico 2. Diagrama de flujo, distribución de pacientes por grupo de tratamiento

Es importante destacar que se buscaron estrategias para la búsqueda de candidatos a formar parte del estudio, se contactaron pacientes tratados en los últimos seis años en la clínica de Medicina Bucal, del Departamento de Patología y Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM, a través de los teléfonos de contacto que se tenían en los expedientes clínicos, solo se pudo contactar a cuatro pacientes que accedieron a formar parte del estudio, asimismo se estableció contacto con el servicio de Geriátría del Hospital General de México, Hospital 27 del IMSS, Hospital Español de México, servicios de Medicina Oral del Hospital Ladislao de la Pascua y de la Universidad Tecnológica de México, clínicas de admisión de licenciatura y posgrado de la Facultad de Odontología de la UNAM, Servicio de Odontología de casa de reposo Arturo Mundet, así como geriatras del sector privado, cirujanos dentistas generales y especialistas en el área de Medicina oral; derivado de estas actividades logramos invitar aproximadamente el 50 % de los pacientes valorados inicialmente en el estudio.

De los 17 pacientes incluidos en este estudio, en el grupo A, la edad promedio fue de 53.4 años con una desviación estándar de 17.9 años, el grupo B, de 51.5 años, desviación estándar de 16.9 años y en grupo C la edad promedio fue de 66.8 años, desviación estándar de 4.1 años (tabla 4), se realizó análisis de Kruskal Wallis para equidad de poblaciones, donde con una significancia de 0.40 se obtuvo que las medianas de la edad fueron similares en los grupos (tabla 5).

Tabla 4. Edad promedio pacientes por grupo de tratamiento

Grupo de Tratamiento	Media	Desviación estándar	Frecuencia
A	53.4	17.9	5
B	51.5	16.9	6
C	66.8	4.16	6

Tabla 5. Edad promedio pacientes por grupo de tratamiento

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total	Significancia
Edad (años)					
Mediana (RI)	49 (41-65)	53 (40-64)	67.5 (63-70)	63(45-68)	0.22*

*Kruskal-Wallis

Con respecto al sexo, los grupos quedaron conformados en grupo A, 4 mujeres y 1 hombre, grupos B y C 5 mujeres y un hombre respectivamente, sin encontrarse diferencias en los grupos (tabla 6).

Tabla 6. Proporción de pacientes por sexo y grupo de tratamiento

Sexo	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
Masculino	1 (20)	1 (16.67)	1 (16.67)	3 (17.65)
Femenino	4 (80)	5 (83.3)	5 (83.3)	14 (82.35)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

Fisher 1.00

La presencia de sintomatología ardorosa diaria fue del 60% en el grupo A, 66.6 % en el B y 83.3% en el C, mostrando similitud en los grupos al aplicarse la prueba estadística de Fisher con un valor de 1.00.

Tabla 7. Frecuencia de sintomatología ardorosa por grupo de tratamiento

Frecuencia de sintomatología ardorosa	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
Todos los días	3 (60)	4 (66.6)	5 (83.3)	12 (70.59)
No todos los días	2 (40)	2 (33.3)	1 (16.6)	5 (29.41)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

Fisher 1.00

La sintomatología varió en cada grupo de tratamiento con respecto a la frecuencia de presentación de los síntomas, aunque fue significativa al aplicar la prueba estadística de Fisher, para catalogar a nuestros pacientes coincidiendo a la clasificación propuesta por Lamey y Lewis (tabla 8).

Tabla 8. Presencia de sintomatología ardorosa por grupo de tratamiento

Frecuencia de aparición de los síntomas	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
No presente al inicio del día y se va incrementando conforme avanza el día	1 (20)	1 (16.6)	2 (33.33)	4 (23.53)
Ardor continuo durante todo el día	2 (40)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (35.2)
Ardor intermitente durante el día	2 (40)	3 (50)	2 (33.3)	7 (41.18)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

Fisher 1.00

Se analizó la presencia de diabetes mellitus no controlada, sin encontrarse diferencias entre los grupos al aplicar la prueba estadística (tabla 9), situación similar ocurrió al valorar la mediana de la glucosa capilar en cada grupo de tratamiento (tabla 10).

Tabla 9. Presencia de diabetes mellitus controlada por grupo de tratamiento

Presenta Diabetes mellitus controlada	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
No	5 (100)	4 (66.6)	5 (83.3)	14 (82.3)
Si	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.6)	3 (17.6)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

*Fisher 0.735

Tabla 10. Mediana de valores de glucosa por grupo de tratamiento

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total	Significancia
Glucosa capilar mg/dL	91 (86-99)	99 (94-109)	97 (86-109)	97 (88-109)	0.55*
Mediana (RI)					

*Kruskal-Wallis

En cuanto a la ubicación de la sintomatología ardorosa, en el grupo A el 100% de los pacientes refirieron ardor en lengua, 60% en labios, 20% paladar blando, 80% paladar duro, un 20% paladar blando, 60% carrillo; en el grupo B el 100% refirió ardor en lengua, el 66.6% en labios, ninguna en paladar blando, 33.3% en paladar duro y un 33.3% en carrillos, en el grupo C el 100% refirió ardor en lengua, 58.8% en labios, 33.3% en paladar duro, 33.3% en carrillo y ninguno en paladar blando.

Tabla 11. Ubicación de sintomatología ardorosa en cavidad oral por grupo de tratamiento

Ubicación ardor oral	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	Significancia
Lengua	5 (100)	5 (100)	5 (100)	15 (100)	1.00*
Paladar duro	4 (80)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (47.06)	0.28*
Paladar blando	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (5.88)	0.29*
Labios	3 (60)	4 (66.67)	3 (50)	10 (58.82)	1.00*
Piso de boca	3 (60)	2 (33.3)	1 (16.6)	6 (35.29)	0.38*
Mucosa de carrillo	3 (60)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (41.18)	0.69*
Encías	2 (40)	1 (16.6)	0 (0)	3 (17.75)	0.250*

*Fisher

Se preguntó al paciente si sentía disminución de flujo salival, sin observarse diferencia entre los grupos (*tabla 12*), similar situación se encontró al aplicar prueba estadística para valorar las medianas en la producción de saliva en 5 minutos (*tabla 13*).

Tabla 12. Percepción de disminución de flujo salival por grupo de tratamiento

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	Significancia
Siente disminución flujo salival: si	3 (60)	3 (50)	3 (50)	9 (52.94)	1.00*

*Fisher

Tabla 13. Mediana de producción salival por grupo de tratamiento

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total	Significancia
Saliva estimulada Mediana (RI) (ml/5min)	4 (4- 5)	7 (4-8)	5.5 (4-6)	5(4-7)	0.34*
Saliva no estimulada Mediana (RI) (ml/5min)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.75*

*Kruskal Wallis

Los resultados de HAD, en el apartado de ansiedad se clasificaron en 9 sujetos como no caso, lo cual constituye el 52.94% de los mismos, 4 pacientes como caso dudoso y 4 pacientes como caso probable, cada uno constituyendo el 23.53% de los sujetos respectivamente; cuando se cuantificaron los resultados en el apartado de depresión, 14 pacientes se clasificaron como no caso (82.3%), caso dudoso 1 (5.88%) y caso probable en 2 (11.76%). En ambos resultados no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento.

Tabla 14. Valoración de ansiedad medida en HAD por grupo de tratamiento

Ansiedad	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
No caso	1 (20)	4 (66.6)	4 (66.6)	9 (52.94)
Caso dudoso	3 (60)	0 (0)	1 (16.67)	4 (23.53)
Caso	1 (20)	2 (33.3)	1 (16.67)	4 (23.53)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

*Fisher: 0.264

Tabla 15. Valoración de depresión medida en HAD por grupo de tratamiento

Depresión	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)
No caso	4 (80)	5 (83.3)	5 (83.3)	14 (82.3)
Caso dudoso	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (5.88)
Caso	0 (0)	1 (16.67)	1 (16.67)	2 (11.76)
Total	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)

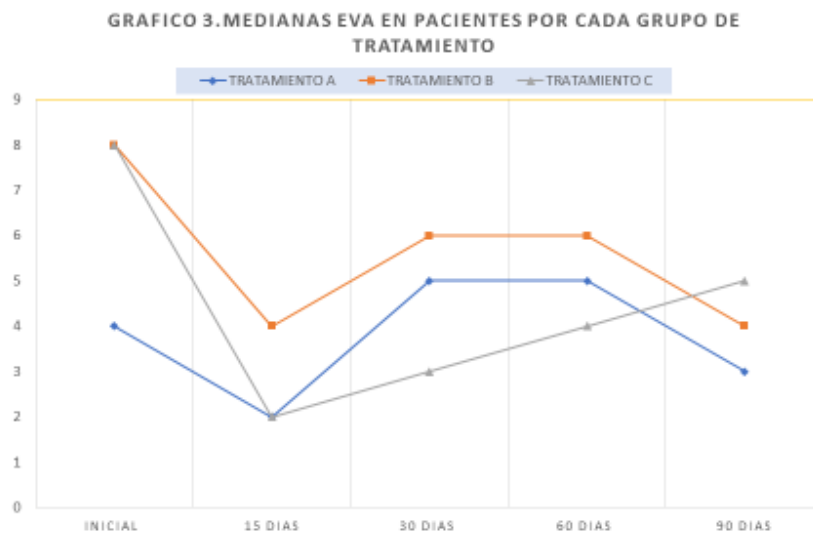
*Fisher: 1.00

La Escala Visual Análoga (EVA) se utilizó como medida para valorar los resultados de los tratamientos aplicados a los pacientes, se aplicó en la cita inicial, a los 15 días de culminar las terapias, al primer, segundo y tercer mes, en la *tabla 16* se muestran los valores de las medianas obtenidas en cada grupo con respecto al grupo de tratamiento, se puede apreciar como los valores en los grupos de tratamiento A y B disminuyen en un 50% al seguimiento de 15 días,

para luego comenzar a ascender nuevamente en el grupo A, en el grupo B disminuye al primer mes y posteriormente muestra un ascenso importante al segundo mes, es necesario destacar que estos dos grupos de tratamiento, cada uno tuvo una pérdida de sujetos durante el seguimiento a partir del primer mes. En el grupo C, el descenso en los valores de EVA mostraron ser de un 75% a los quince días de seguimiento, esto interpretándose como una marcada disminución de la sintomatología ardorosa, más aún si se compara con los otros dos grupos de tratamiento, dichos efectos se mantienen en bajos niveles al compararla con los otros dos grupos, en el *grafico 3* se aprecia el comportamiento de los valores mencionados.

Tabla 16. Valores de mediana obtenido en EVA en cada grupo de tratamiento y sus periodos de seguimiento

	Inicial	15 días	1 mes	2 meses	3 meses
Grupo A	4	2	4	4	2.5
Grupo B	8	4	3	7	4
Grupo C	8	2	3	2	4
Total	8	2	3	3.5	3



Se utilizó la prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon para evaluar los datos obtenidos mediante la utilización de Escala Visual Análoga, se comparó el valor inicial contrastándolo con los obtenidos a los 15, 30, 60 y 90 días, donde se obtuvo significancia estadística en todos los grupos cuando se comparó la medida inicial con la obtenida a los 15 días, los demás análisis no mostraron significancia estadística en ninguno de los grupos, es importante destacar que cuando se contrastan el valor inicial con el seguimiento al tercer mes en el grupo C, el que utilizaba el láser activado y la medicación activa con clonazepam, el valor obtenido es 0.05, aunque no es significativo se encontró en posición límite.

Tabla 17. Prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon con valores de EVA en cada grupo de tratamiento

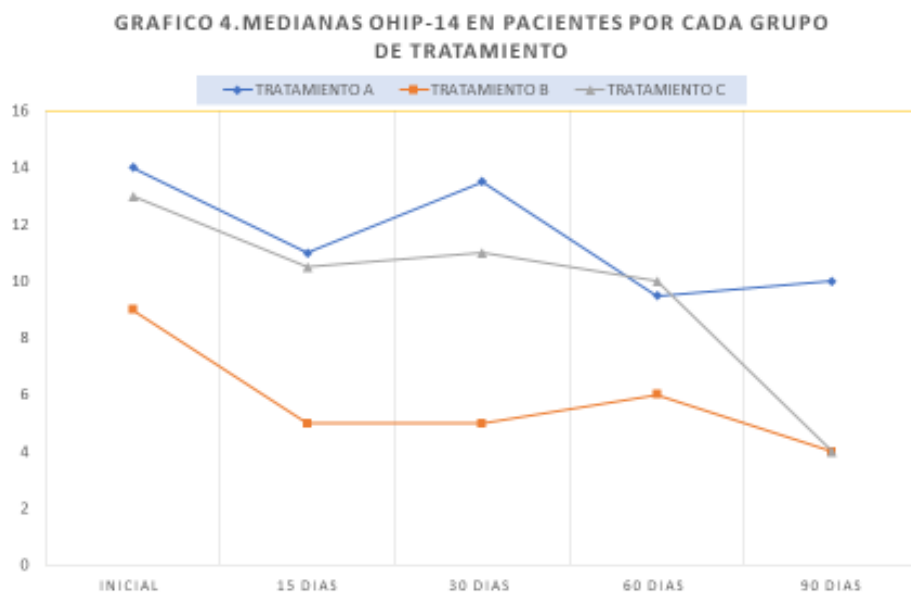
Prueba estadística EVA	Grupo A*	Grupo B*	Grupo C*
Inicial vs 15 días	0.04	0.02	0.03
Inicial vs 1 mes	0.89	0.39	0.39
Inicial vs 2 meses	0.89	0.75	0.39
Inicial vs 3 meses	0.78	0.39	0.05

*Valor de p

Se utilizó el cuestionario de Oral Health Impact Profile (OHIP) en su versión de 14 preguntas para valorar como los síntomas orales pueden afectar la calidad de vida del paciente, se aplicó un esquema similar al utilizado con el EVA, donde se visualiza utilizando las medianas que en los tres grupos de tratamiento se obtiene una disminución de los valores para luego verse incremento posterior a los 15 días, exceptuando el grupo C (tabla 18), en el gráfico número 4 se visualiza claramente el comportamiento descendente que tienen en las medianas en los grupos, el cual es más marcado y sostenido en el grupo C.

Tabla 18. Valores de mediana obtenido en OHIP-14 en cada grupo de tratamiento con sus periodos de seguimiento

	Inicial	15 días	1 mes	2 meses	3 meses
Grupo A	14	11	13.5	9.5	10
Grupo B	9	5	5	6	4
Grupo C	13	10.5	11	10	4
Total	14	8	6.5	6	4



Para analizar el impacto de como las condiciones orales afectan la calidad de vida se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, donde al comparar la medida inicial con las subsecuentes a los 15, 30, 60 y 90 días, solamente en el grupo C se obtuvo valores estadísticamente significativos en todos los seguimientos, solo con excepción de la comparación del valor inicial con el seguimiento a los 30 días, mostrando esto la eficacia de la combinación de uso de laser de baja intensidad con clonazepam tópico como tratamiento para el síndrome de boca ardorosa.

Tabla 19. Prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon con valores de OHIP-14 en cada grupo de tratamiento

Prueba OHIP-14	Grupo A*	Grupo B*	Grupo C*
Inicial vs 15 días	0.78	0.39	0.02
Inicial vs 1 mes	0.46	0.27	0.07
Inicial vs 2 meses	0.14	0.17	0.04
Inicial vs 3 meses	0.19	0.08	0.02

*Valor de p

El presente estudio fue registrado en el portal de clinical trials.gov con el número de identificación NCT04313907, el cual es un requisito indispensable para la posterior publicación en revista indexada de los resultados obtenidos en este estudio.

12. DISCUSIÓN

La combinación de laser de baja intensidad (LBI) con clonazepam tópico mostro ser efectivo para el manejo de síndrome de boca ardorosa, aunque los resultados del seguimiento a largo plazo siguen siendo poco promisorios, es importante mencionar que las terapias de LBI junto con placebo de clonazepam y el uso de clonazepam tópico con láser inactivado también mostraron tener resultados satisfactorios, donde se debe recalcar el papel que puede tener el efecto placebo en los resultados obtenidos con ambas terapias; también los resultados mostraron tener menos efectos benéficos a largo plazo cuando es utilizada la escala visual análoga como instrumento de medición de resultados, sin embargo, es importante mencionar que a los 15 días de tratamiento la reducción fue significativamente mayor en el grupo donde se usó la combinación de terapias, alcanzando un 75 % de reducción de síntomas comparada con un 50% obtenido con las terapias unitarias de clonazepam y laser de baja intensidad, se utilizó prueba de suma de rangos de Wilcoxon donde la diferencia de la medida inicial a los 15 días fue estadísticamente significativa en los tres grupos, con seguimiento a 30,60 y 90 días, en ninguno de los tres grupos se obtuvo una diferencia significativa.

Utilizando el cuestionario de OHIP-14 como instrumento de medición solo se obtuvo una reducción estadísticamente significativa utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon en el grupo donde se usó la combinación de tratamientos activos, a excepción del primer mes, corroborando la eficacia de esta mezcla de terapias para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa. En la revisión de la literatura no se encontró que se haya propuesto esta terapia combinada como alternativa para tratar el síndrome de boca ardorosa, aunque si esta descrito el uso único tanto de benzodiacepinas como de LBI como tratamiento para SBA con resultados satisfactorios, igualmente existen reportes donde no se ha encontrado cambios en la sintomatología ardorosa utilizando las terapias mencionadas, la EVA es usada en casi la totalidad de los estudios como parámetro para medir el éxito clínico y en unos pocos el OHIP-14 también como instrumento de medición con el mismo fin.

Los pacientes de este estudio presentaban características similares con los reportados en la literatura como: la distribución en por grupo de edad y sexo, la presentación diaria de sintomatología, situación contraria se observa en relación a la manera de presentación de la sintomatología, teniendo datos distintos a los encontrados cuando se utiliza la clasificación de Lamey & Lewis, donde en los sujetos en estudio la mayor proporción refirieron tener ardor intermitente (41.18%) contrario a lo encontrado en la literatura que en promedio un 10 % refieren padecer sintomatología ardorosa intermitentemente, un 35% refirió padecer ardor continuo durante el día, donde en promedio en la literatura un 55% lo padecía, encontrándose valores relativamente similares entre cada grupo de tratamiento.

La ubicación de la sintomatología ardorosa es otro de los aspectos donde se encontraron diferencias en la literatura; encontrándose en promedio 72 % de los pacientes refieren ardor en lengua, en nuestra población todos los pacientes refirieron ardor en lengua, así mismo la proporción de ardor en otros sitios de la cavidad oral es mayor a la encontrada en datos ya publicados. Un aspecto importante a mencionar es la cantidad de pacientes con ansiedad y/o depresión en la población de estudio, se aplicó el cuestionario conocido como HAD(Hospital Anxiety and Depresión Scale) que ha sido utilizado en algunos estudios relacionados con SBA, el cual solo nos sirve para realizar una valoración inicial y catalogar a los pacientes, requiriendo canalizarlo a un especialista en salud mental para llegar a un diagnóstico definitivo. En la literatura se ha reportado que aproximadamente un 60% de los pacientes con SBA cursan con alguna de estas alteraciones, utilizando el mismo cuestionario un 23.53 % de los pacientes podrían catalogarse como caso dudoso de ansiedad y un 23.53% como caso, el apartado de depresión, fue menor donde un 5.88 % de los pacientes se podrían catalogar como caso dudoso y un 11.76 % como caso, observándose con esto que es marcadamente menor la proporción de

pacientes con ansiedad y/o depresión en nuestra población de estudio.

Las benzodiazepinas son agonistas de receptores de ácido gamma aminobutírico (GABA) que se unen a receptores periféricos y centrales, promueve la inhibición descendente serotoninérgica del tallo cerebral y suprime la hiperactividad neuronal central^{113,114}. El clonazepam ha mostrado ser más efectivo que otras benzodiazepinas para el tratamiento de SBA, una razón posible es el hecho de que el clonazepam tiende a unirse a receptores benzodiazepínicos centrales, teniendo un gran efecto en el sistema serotoninérgico, posee una mayor vida media con menores efectos secundarios al suspender su uso, así mismo tiene mejores resultados costo-beneficio comparado con otros antidepresivos¹¹⁴.

Se ha utilizado clonazepam sistémico para el tratamiento de SBA con una dosis de 0,25 mg antes de ir a dormir, con dosis escalonada hasta de 3 mg al día dividida en 3 dosis, para esto son instruidos los pacientes que el incremento de la dosis debe hacerse hasta conseguir disminuir los síntomas o hasta que aparezcan efectos secundarios (especialmente somnolencia). El estudio provee evidencia preliminar que el clonazepam es efectivo en un 70% de los pacientes con síndrome de boca ardorosa para disminuir síntomas, utilizando para esto una escala ordinal de 5 puntos donde se catalogó el paciente dependiendo del resultado obtenido con el tratamiento ¹¹³. Otro estudio frecuentemente citado en la literatura es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego donde utilizaron una dosis diaria 0,5 mg de clonazepam, mostrando resultados significativamente favorables en el grupo de estudio comparado con grupo control ¹¹⁵.

La combinación de terapias sistémica y tópica ha sido descrita en un estudio piloto, utilizando dosis escalonadas de clonazepam en tabletas, iniciando con dosis de 0,5 mg una vez al día en la primera semana hasta un máximo de tres veces al día por la tercera semana, se le indico al paciente que luego de disolver en boca la tableta debe tragar los restos, en este estudio con 36 pacientes, se tuvo un reducción significativa en la sintomatología ardorosa, el 47% una marcada mejoría, un 33,3% presentaron completa resolución de la sintomatología; un tercio de los pacientes en este estudio refirieron padecer efectos secundarios transitorios, principalmente somnolencia. Se menciona que esta acción benéfica por la administración sistémica y tópica, puede deberse por un sinergismo, siendo necesaria la mayor exploración de este tipo de manejo para los pacientes con SBA¹¹⁶, el primer registro de clonazepam sistémico y presentación de SBA contradictoriamente proviene de un caso de una paciente a la cual se le indico este medicamento para tratar la ansiedad, como efecto secundario la paciente comenzó a padecer ardor oral, el cual ceso hasta que se suspendió el clonazepam ¹¹⁷.

El primer registro de uso de clonazepam tópico es de 1998, donde se le indico al paciente que diluyera un cuarto de tableta (0,5 mg), durante 3 minutos para luego escupir los restos, aquí el paciente puede decidir por el mismo que puede mantener la dosis o aumentarla hasta ½ tableta, se reportó mejoría posterior a la aplicación desde un periodo de 5 a 10 minutos hasta 3-5 horas. De los 25 pacientes que conformaron el estudio piloto, se obtuvo un promedio de 52% de reducción de sintomatología utilizando EVA como instrumento de evaluación, un tercio de los pacientes obtuvieron mejoría total, un tercio mejoría parcial y otro tercio no mostraron mejoría, no se reportan efectos secundarios importantes¹¹⁸. Otro estudio con características similares, pero esta vez usando un grupo control con tabletas placebo, mostro una mejoría mayor del 50% en 70% de los pacientes que usaron las tabletas de clonazepam, la cual se mantuvo por periodo de 6 meses, en comparación con el grupo control en el cual una mejoría se observó en 12% de los pacientes y a los seis meses solo se presentó en 6 %, esta diferencia a favor del clonazepam tópico fue estadísticamente significativa¹¹⁹.

El estudio aleatorizado doble ciego de Gremeau-Richard y colaboradores (2004) ha sido utilizado como ejemplo para demostrar la eficacia del clonazepam tópico para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa, nos basamos en su metodología de tratamiento para usarlo en este

estudio, utilizando igualmente tabletas de 1 mg tres veces al día por 14 días, la cual el paciente debe disolver en boca para luego escupir los restos, comparando con grupo placebo obtuvieron una disminución significativa en la sintomatología ardorosa en el grupo de estudio comparado con el grupo control, utilizando para esto una escala numérica del 0 al 10, similar a la usada en nuestro estudio, no encontraron diferencia entre los grupos en cuanto relación a la presencia de efectos secundarios, así como tampoco evaluando trazas significativas de presencia de clonazepam en sangre. Se propone como mecanismo de acción de este medicamento la acción periférica cuando se une a receptores GABA A³¹.

En cuanto al uso de solución de clonazepam tópico, se comparó la solución de 0.5 mg/mL con solución de 0.1 mg/mL, siendo superior para el manejo de SBA la presentación con una concentración mayor ¹²⁰. Se ha comparado el clonazepam con el uso de acupuntura, iniciando con dosis de 0,5 mg una vez al día por dos semanas, continuando con la misma dosis dos veces al día durante dos semanas adicionales, se obtuvieron resultados similares en ambos grupos para el manejo de SBA¹²¹, un estudio retrospectivo comparo la efectividad de gotas de clonazepam con gotas de amitriptilina para el tratamiento de SBA, a los 3 meses ambos lograron disminuir la sintomatología ardorosa de manera similar, siendo este efecto significativo en ambos tratamientos, utilizando una escala numérica para comparar resultados, a las seis semanas el efecto mostro ser mejor con el clonazepam, concluyendo que ambos son efectivos, pero el clonazepam es más rápido¹²².

La única revisión sistemática de tratamiento para SBA utilizando clonazepam, arrojo que es efectivo a corto y largo plazo, el tratamiento tópico tiene menos efectos secundarios que la administración sistémica, la efectividad en ambas modalidades de tratamiento demostró ser útil para el manejo de SBA ¹¹⁴. Un estudio utilizando como instrumento la escala visual análoga evaluó los factores que podrían alterar la efectividad del tratamiento, inicialmente se mostró que a mayor severidad de los síntomas, mejor respuesta al clonazepam van a tener los pacientes si se administra este medicamento por vía sistémica; el flujo salival y el consumo de medicamentos psiquiátricos, afectan igualmente la respuesta a la medicación con tratamiento sistémico con clonazepam, los hábitos parafuncionales parecen no afectar esta terapia que resultado efectiva para el manejo de SBA ¹²³.

El láser de baja intensidad ha sido ampliamente utilizado para el manejo terapéutico de dolor neuropático orofacial, como neuralgias, mucositis, liquen plano, alteraciones en la articulación temporomandibular, entre otras condiciones, este LBI posee actividad analgésica, antiinflamatoria y efectos bioestimulantes, ya que mejora la función celular a nivel mitocondrial, incrementa los niveles de serotonina, síntesis de colágeno y producción de ATP, el LBI se presenta como una alternativa no farmacológica, no invasivo con mínimos efectos adversos para el tratamiento de múltiples alteraciones ¹²⁴, también se ha reportado que esta terapia mejora la circulación sanguínea local, este incremento es un factor importante para disminuir el dolor, debido a que incrementa la oxigenación, el drenaje linfático, la actividad de neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, así como el metabolismo de células dañadas; el efecto antiinflamatorio se ha evaluado que es debido a una reducción de la síntesis de prostaglandinas, inhibición de prostaciclina, igualmente promueve la proliferación celular y síntesis de proteínas ¹²⁵. Además del incremento en la síntesis de serotonina, también se ha demostrado que bloquea la despolarización de fibras C y promueve la disminución de bradicininas ¹²⁶.

No se ha encontrado en la literatura una unificación de criterios en cuanto a las características de la terapia laser para el tratamiento de SBA, tanto de longitud de onda a utilizar, fluencia, número de puntos a aplicar, numero de sesiones, método de medición de sintomatología y el seguimiento, que podrían influenciar en mayor o menor medida el desenlace, en nuestro estudio utilizamos los parámetros que en los estudios mostraron ser más efectivos.

Con respecto a la longitud de onda, que es un parámetro de difícil modificación, ya que en la mayoría de los casos viene predeterminado en los equipos, se ha encontrado una variación en la literatura se ha utilizado en parámetros fijos de 630 nm¹²⁷ 660 nm^{22,128,129}, 685 nm^{130,131} 790 nm¹³², 800 nm¹³³ 810 nm¹³⁴, 815 nm¹³⁵ 830 nm¹³⁶ 910 nm¹³⁷ 980 nm¹³⁸, asimismo sea han reportado estudios con longitudes variables que pueden oscilar entre 660-970nm¹³⁹ y 685-830nm¹⁴⁰, en nuestro estudio utilizamos un dispositivo con longitud de onda de 980nm que ya venía predeterminado en el mismo.

La frecuencia de aplicación es variable en los estudios, usándose una vez por semana^{22,128,132,133,135,139,141}, 2 sesiones^{127,137,138,142}, 4 sesiones¹²⁹ y 5 por semanas^{130,131,134,136}, Spanemberg y colaboradores compararon como influenciaba el número de sesiones semanales, utilizando los mismos parámetros en un grupo se aplicó una vez por semana y otro grupo 3 veces por semana, teniendo este último segmento una mejoría en cuanto la sintomatología ardorosa superior¹⁴⁰, por tal razón se seleccionó esta modalidad en nuestro estudio. Igualmente otro factor que tampoco existe un consenso es la duración de tratamiento que varía igualmente de 2 semanas^{127,129,131,136}, 3 semanas¹³², 4 semanas^{128,130,134,135,137}, 5 semanas¹³⁸ 10 semanas^{22,139,140}, debido a que se han mostrado buenos resultados con el régimen de 2 semanas y es más cómodo para el paciente, se decidió escoger este régimen.

Los puntos de aplicación fue otro parámetro que resulto variable, estudios colocaron en todos los puntos de ardor^{22,132,133,136,137,139}, otros en 10 puntos de aplicación^{127,135}, 11 puntos¹²⁹ y 44 puntos¹⁴⁰, muchos de los estudios no reportan la cantidad de puntos de aplicación utilizados, en nuestro estudio utilizamos 10 puntos de aplicación predeterminados, como el utilizado en el estudio de Arbabi y cols.¹²⁷ en todos nuestros pacientes, pero si se expresaba alguna zona adicional de ardor se aplicaba terapia laser en el mismo y se registraba en el expediente clínico.

La fluencia que es la densidad de energía suministrada en el tiempo en un área dada, es quizás uno de los parámetros más importantes a tomar en cuenta en el tratamiento, igualmente no hay un consenso en la literatura, se ha usado fluencia de 0.53 J/cm²¹³⁷ 1 J/cm²¹²⁷ 1.5 J/cm²^{129,133} 3 J/cm²^{128,134,130}, 6 J/cm²^{132,142}, 10 J/cm²^{222,138} 72 J/cm²¹⁴⁰ 200 J/cm²¹³⁵; usamos un promedio de los parámetros que mostraron mejores resultados, se seleccionó una fluencia de 7.92 J/cm² el cual era el valor más cercano a 8 para nuestro estudio.

Para evaluar los resultados se utilizó una escala visual numérica que fue usada ampliamente tanto es los estudios de clonazepam como los que utilizaron laser^{22,127-136,139,141,142}, así como el OHIP-14 que ha sido también usada en estudios de LBI^{127,135,139,140} y el OHIP-49 en solo uno¹³⁸, se han utilizado otras medidas para evaluar la efectividad, como niveles de flujo salival¹²⁸, TNF-alfa salival^{128,130}, niveles de IL-6 salival¹³⁰, también se ha usado el cuestionario de ansiedad y depresión hospitalario, conocido como HAD por sus siglas en ingles^{135,138}, este último también utilizado en nuestro trabajo para catalogar a los participantes en la investigación con respecto a estas dos entidades.

Se tuvo mejoría en sensación ardorosa en diversos estudios, siendo esta reducción estadísticamente significativa en la mayoría de los mismos cuando es usada una escala numérica de medición^{127,128,132-135,137-142}, sin verse mejoría en otros estudios^{129-131,136}, asimismo se obtuvo mejoría cuando se usó OHIP-14^{127,135,139} y OHIP-49¹³⁸ como instrumento de medición, no teniéndose con OHIP-14 en un solo estudio¹³⁶, se obtuvo de igual manera un aumento significativo en el flujo salival¹²⁸, sin diferencias en niveles de TNF-alfa salival en los grupos¹²⁸, con resultados distintos en el estudio de Pezelj-Ribaric donde sí se obtuvo diferencias en TNF-alfa salival e IL-6 en el grupo que se usó LBI¹³⁰.

Un factor clave a tomar en cuenta con todos estos estudios es que no hay consenso con respecto a los parámetros utilizados con la terapia laser entre los investigadores, el efecto

terapéutico del LBI es mediado por varios factores como longitud de onda, poder, tamaño de aplicación, intervalo de aplicación y frecuencia de irradiación. Las guías de dosis sugeridas en la literatura para reducir inflamación y acelerar la cicatrización oscila entre 0.5-8 J/cm² ¹²⁶. En los estudios citados la fluencia oscila en 0.5 a 200 J/cm², la longitud de onda des 630 a 980 nm, tiempo de exposición de 10 segundos a 15 minutos y la frecuencia de sesiones de 1 a 20 sesiones, mostrando esto la gran heterogeneidad en los estudios, esto limita la capacidad de realizar meta-análisis y tener una conclusión definitiva en cuanto a los parámetros más recomendados, aunque no es discutible el beneficio de la terapia laser para el tratamiento de SBA, se necesitan más estudios de unificación de criterios metodológicos, que involucren criterios de inclusión similares, aleatorización y grupos controles para lograr llegar a un consenso, así como un número adecuado de sujetos de estudio para arrojar conclusiones.

La EVA ha mostrado ser un instrumento de uso común y más sensible para evaluar la sintomatología ardorosa en los pacientes son SBA, aunque se han utilizado otras escalas numéricas con características similares, el EVA ha mostrado homogeneidad para reportar los resultados y confiabilidad¹²⁶. Los resultados obtenidos en este estudio han mostrado que la terapia combinada de clonazepam tópico con láser de baja intensidad es un tratamiento eficaz para disminuir la sintomatología ardorosa en los pacientes con Síndrome de Boca Ardorosa (SBA), donde se obtuvieron resultados significativos a corto plazo, sin embargo, es importante mencionar que aunque en menor proporción el uso de terapia de clonazepam como tratamiento único o laser de baja intensidad combinada con placebo de otro tratamiento también se mostraron efectivos al corto plazo, en todos los grupos se vio un incremento en la sintomatología ardorosa en el seguimiento (30,60 y 90 días) posterior a los 14 días de terapia, siendo este menor en el grupo donde se combinaban los dos tratamientos de forma activa. La mejoría en la calidad de vida relacionada con las condiciones orales fue significativamente mayor en el mismo grupo de combinación de terapias activas.

Aunque si se encontraron discrepancias con respecto a las características de la población de estudio a las referidas en la literatura, las mismas no deberían alterar de manera significativa los resultados encontrados en nuestro estudio. Es necesario realizar estudios similares con una mayor cantidad de pacientes para corroborar los hallazgos obtenidos, siendo esto una limitación de nuestro trabajo debido a la poca población en las cuales se pudo aplicar estas terapias, ya que esta condición presenta una baja prevalencia, una limitación importante que se presentó en este estudio fue la limitada cantidad de pacientes con las cuales se pudo aplicar tratamiento, ya que solo se contó con dos tercios del tiempo estipulado para su realización por motivos de la pandemia SARSCOV-2/ COVID 19. Otro aspecto a tomar en cuenta es proponer un tratamiento de mantenimiento para poder corroborar los buenos resultados obtenidos a corto plazo, ya que es complicado mantener al paciente con una asistencia constante al centro de atención para poder aplicar la terapia laser, asimismo, el uso de clonazepam tópico aunque tuvo pocos efectos secundarios en los 14 días tratamiento, el principal estuvo relacionado con somnolencia, importante mencionar los efectos indeseables con su uso crónico, una alternativa seria hacer uso de otros tratamientos como los reportados en la literatura o el uso de clonazepam tópico solo en uso nocturno, lo cual pudiera traducirse en menor somnolencia por parte de los pacientes.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Minor JS, Epstein JB. Burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):205-219. doi:10.1016/j.otc.2010.09.008
2. Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2016;86:39-46. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.05.001
3. Crow HC, Gonzalez Y. Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25(1):67-76. doi:10.1016/j.coms.2012.11.001
4. Mitsikostas DD, Ljubisavljevic S, Deligianni CI. Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbidities, treatment and outcome. *J Headache Pain.* 2017;18(1). doi:10.1186/s10194-017-0745-y
5. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017;37(3):265-277. doi:10.1177/0333102416646769
6. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. A Population-Based Study of the Incidence of Burning Mouth Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1545-1552. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.018
7. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. General health status of a sample of patients with burning mouth syndrome: A case-control study. *Oral Dis.* Published online 2020:0-2. doi:10.1111/odi.13327
8. Scala A, Chechhi L, Montevecchi M, Marini I, Gianbercardino M. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol.* 2004;14(4):275-291.
9. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning Mouth Syndrome: Recognition, Understanding, and Management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(2):255-271. doi:10.1016/j.coms.2007.12.012
10. Shivpuri A, Sharma S, Trehan M, Gupta N. Burning mouth syndrome: A comprehensive review of literature. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 2011;23(4). doi:10.1016/j.ajoms.2011.06.002
11. Freilich JE, Kuten-Shorrer M, Treister NS, Woo S-B, Villa A. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(2):120-124. doi:10.1016/j.oooo.2019.09.015
12. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology.* 2012;29(2):84-89. doi:10.1111/j.1741-2358.2010.00384.x
13. Carcamo Fonfria A, Gomez-Vicente L, Pedraza M, Cuadrado-Perez L, Guerrero A. Burning mouth syndrome: clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Neurologia.* 2017;32(4):219-223.
14. Teruel A, Patel S. Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management. *genera Dent.* 2019;730:24-29.
15. Cheung D, Trudgill N. Managing a patient with burning mouth syndrome. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(3):218-222. doi:10.1136/flgastro-2014-100431
16. Zakrzewska J, Glennly A, Forssell H. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2000. doi:10.1002/14651858.CD002779
17. Palacios-Sanchez B, Moreno-Lopez L, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martinez S, Esparza-Gomez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2015;20(4):e435-e440. doi:10.4317/medoral.20410
18. Chimenos-Küstner E, de Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Pérez-Pérez AM, López-López J. Burning mouth syndrome and associated factors: A case-control retrospective study. *Med Clin (Barc).* 2017;148(4):153-157. doi:10.1016/j.medcli.2016.09.046
19. Klasser GD, Grushka M, Su N. Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(3):381-396. doi:10.1016/j.coms.2016.03.005
20. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;103(SUPPL.). doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.009
21. Rabiei M, Leili E, Alizadeh L. Burning mouth syndrome: A comparative cross-sectional study. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(6):256. doi:10.4103/ccd.ccd_175_18
22. dos Santos L de FC, de Andrade SC, Nogueira GEC, Leão JC, de Freitas PM. Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases. *Photochem Photobiol.*

2015;91(5):1231-1236. doi:10.1111/php.12490

23. de Souza IF, Mármora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2018;22(5):1893-1905. doi:10.1007/s00784-018-2454-6
24. Renton T. Burning mouth syndrome. *Rev pai*. 2011;5(4):12-17.
25. Nasri-Heir C, Gomes J, Heir GM, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;112(1):65-72. doi:10.1016/j.tripleo.2011.02.035
26. Guarneri F, Guarneri C, Marini H. Contribution of neuroinflammation in burning mouth syndrome: Indications from benzodiazepine use. *Dermatol Ther*. 2008;21(SUPPL. 2):21-24. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00228.x
27. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):71-77. doi:10.1016/j.clinph.2011.07.054
28. 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;42(4):300-322. doi:10.1111/joor.12256
29. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(5):628-633. doi:10.14219/jada.archive.2007.0234
30. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci*. 2007;14(9):864-871. doi:10.1016/j.jocn.2006.09.002
31. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez M, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. Published online 2004:51-57.
32. Kim MJ, Kim J, Kho HS. Comparison of clinical characteristics between burning mouth syndrome patients with bilateral and unilateral symptoms. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(1):38-43. doi:10.1016/j.ijom.2019.06.013
33. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: A review. *Oral Dis*. 2015;21(8):937-948. doi:10.1111/odi.12345
34. Yilmaz Z, Egbuniwe O, Renton T. The Detection of Small-Fiber Neuropathies in Burning Mouth Syndrome and Iatrogenic Lingual Nerve Injuries: Use of Quantitative Sensory Testing. *J Oral Facial Pain Headache*. Published online May 2016:87-98. doi:10.11607/ofph.1531
35. Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):453-460. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.006
36. 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;149(1):27-32. doi:10.1016/j.pain.2009.11.016
37. Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115(3):332-337. doi:10.1016/j.pain.2005.03.028
38. Lewis A, Prime S, Cohen S. An overview of burning mouth syndrome for the dermatologist. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:119-123.
39. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil*. 2019;46(6). doi:10.1111/joor.12795
40. Rouleau T, Shychuk A, Kayastha J, Lockhart P, Nussbaum M, Brennan M. A retrospective, cohort study of the prevalence and risk factors of oral burning in patients with dry mouth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111:720-725.
41. Gurvits G, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):665-672.
42. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1-2):41-47. doi:10.1016/S0304-3959(02)00052-0
43. Nasri-Heir C, Shigdar D, Alnaas D, Korczeniewska OA, Eliav R, Heir GM. Primary burning mouth syndrome: Literature review and preliminary findings suggesting possible association with pain modulation. *Quintessence Int (Berl)*. 2018;49(1):49-60. doi:10.3290/j.qi.a39403
44. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain*. 2018;159(3):610-613. doi:10.1097/j.pain.0000000000001090
45. Scardina G, Pisano T, Carini F, Valena V, Messina P. burning mouth syndrome. An evaluation of in vivo microcirculation. *JADA*. 2008;139:940-946.

46. Das Neves de Araújo Lima E, Barbosa NG, Dos Santos ACS, et al. Comparative analysis of psychological, hormonal, and genetic factors between burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Pain Med (United States)*. 2016;17(9):1602-1611. doi:10.1093/pm/pnv087
47. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001;90(3):281-286. doi:10.1016/S0304-3959(00)00410-3
48. 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;38(1):24-28. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x
49. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Relationships between oral MUC1 expression and salivary hormones in burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol*. 2017;78:58-64. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.01.022
50. Tvarijonavičiute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(5):387-392. doi:10.1111/jop.12522
51. Kim Y, Kim H II, Kho HS. Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: A case-control study. *Headache*. 2014;54(5):888-898. doi:10.1111/head.12338
52. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2008;105(4):460-465. doi:10.1016/j.tripleo.2007.10.002
53. Kim MJ, Kho HS. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. *Chin J Dent Res*. 2018;21(1):9-19. doi:10.3290/j.cjdr.a39914
54. Silva LA da, Siqueira JTT de, Teixeira MJ, Siqueira SRDT de. The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(2):91-98. doi:10.1590/0004-282X20130218
55. Suh KI, Lee JY, Chung JW, Kim YK, Kho HS. Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil*. 2007;34(10):739-744. doi:10.1111/j.1365-2842.2006.01712.x
56. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's syndrome or burning mouth syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(4):482-495. doi:10.1016/j.oooo.2017.01.005
57. Spadari F, Venesia P, Azzi L, et al. Low basal salivary flow and Burning Mouth Syndrome: New evidence in this enigmatic pathology. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(3):229-233. doi:10.1111/jop.12240
58. Lee GS, Kim HK, Kim ME. Relevance of sleep, pain cognition, and psychological distress with regard to pain in patients with burning mouth syndrome. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2019;00(00):1-9. doi:10.1080/08869634.2019.1681621
59. Salerno C, Di Stasio D, Petrucci M, Lauritano D. An overview of burning mouth syndrome. *Front Biosci*. 2016;8:213-218.
60. Varoni E, Lo Faro A, Lodi G, Carrassi A, Iriti M, Sardella A. Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018;32(2):178-188. doi:10.11607/ofph.1913
61. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag*. 2017;2017:1-6. doi:10.1155/2017/1926269
62. Davies SJC, Underhill HC, Abdel-Karim A, et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(2):155-160. doi:10.3109/00016357.2015.1100324
63. Azzi L, Veronesi G, Tagliabue A, et al. Is there an association between drugs and burning mouth syndrome? A case-control study. *Oral Dis*. 2019;25(6):1634-1644. doi:10.1111/odi.13116
64. Rojo L, Vicente T De. Prevalence of psychopath burning mouth syndrome. 1994;0.
65. Heckmann SM. Psychiatric diseases increase the prevalence of burning mouth among geriatric patients Original Article : 2002;2:243. doi:10.1067/med.2002.127807
66. Malik R, Misra D, Misra A, Panjwani S, Goel S. Assessment of anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome: A clinical trial. *J Midlife Health*. 2012;3(1):36. doi:10.4103/0976-7800.98816
67. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, et al. Anxiety, Depression, and Pain in Burning Mouth Syndrome: First Chicken or Egg? *Headache J Head Face Pain*. 2012;52(6):1019-1025. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x
68. Adamo D, Pecoraro G, Fortuna G, et al. Assessment of oral health-related quality of life, measured

- by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: A case-control clinical study. *J Oral Rehabil.* 2020;47(1):42-52. doi:10.1111/joor.12864
69. Yoo HS, Jin SH, Lee YJ, Song CM, Ji YB, Tae K. The role of psychological factors in the development of burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(3):374-378. doi:10.1016/j.ijom.2017.09.012
70. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(3):363-365. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02873.x
71. Acharya S, Carlén A, Wenneberg B, Jontell M, Hägglin C. Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2018;76(4):279-286. doi:10.1080/00016357.2017.1420226
72. De Moraes M, Do Amaral Bezerra BA, Da Rocha Neto PC, De Oliveira Soares ACA, Pinto LP, De Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: An evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(4):281-287. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01100.x
73. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:267-269.
74. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2009;13(5):492-496. doi:10.1016/j.ejpain.2008.06.004
75. Zakrzewska J, Buchanan JAG. Burning mouth syndrome. *Clin Evid (Online).* Published online 2016:1-11.
76. Femiano F, Gombos F, Scully C. Síndrome de boca ardiente: Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. *Med Oral.* 2004;9(1):8-13.
77. Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis.* 2018;24(3):325-334. doi:10.1111/odi.12660
78. Cervigon, Torres, L, Palomo I. burning mouth syndrome and α -lipoic acid. *Actas Dermosifiliog.* 2009;100:151-162.
79. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: A randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil.* 2009;36(1):52-57. doi:10.1111/j.1365-2842.2008.01914.x
80. Cavalcanti DR, Da Silveira FRX. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome - A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(3):254-261. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00735.x
81. Bris VLE, Chastaing M, Schollhammer M, Brenaut E, Misery L. Usefulness of psychiatric intervention in a joint consultation for the treatment of burning mouth syndrome: A monocentric retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):813-817. doi:10.2340/00015555-3094
82. Tu TTH, Takenoshita M, Matsuoka H, et al. Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome: A critical review. *Biopsychosoc Med.* 2019;13(1):1-9. doi:10.1186/s13030-019-0142-7
83. Amasyalı SY, Gürses AA, Aydın ON, Akyol A. Effectiveness of pregabalin for treatment of burning mouth syndrome. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2019;17(1):139-142. doi:10.9758/cpn.2019.17.1.139
84. Paudel D, Utsunomiya M, Yoshida K, et al. Pharmacotherapy in relieving the symptoms of burning mouth syndrome: A 1-year follow-up study. *Oral Dis.* 2020;26(1):193-199. doi:10.1111/odi.13226
85. Zoric B, Jankovic L, Kuzmanovic P, Pifer J, Zidverc-Trajkovic J, Mijajlovic M, Stanimirovic D. The efficacy of fluoxetine in BMS—A cross-over study. *Gerodontology.* 2018;35(2):123-128. doi:10.1111/ger.12332
86. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome. Successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995;17:385-388.
87. Kim YD, Lee JH, Shim JH. Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *J Int Med Res.* 2014;42(3):879-883. doi:10.1177/0300060514527913
88. Umezaki Y, Takenoshita M, Toyofuku A. Low-dose aripiprazole for refractory burning mouth syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1229-1231. doi:10.2147/NDT.S94426
89. Restivo DA, Lauria G, Marchese-Ragona R, Vigneri R. Botulinum toxin for burning mouth syndrome. *Ann Intern Med.* 2017;166(10):762-763. doi:10.7326/L16-0451
90. Trelidal C, Jacobsen CB, Mogensen S, et al. Effect of a local anesthetic lozenge in relief of

- symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2016;22(2):123-131. doi:10.1111/odi.12386
91. Sardella, A, Uglietti, i D, Demarosi, F, Lode, G, Bez C. . Benzylamine hydrochloride oral rinses in managment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:683-686.
 92. Spanemberg JC, Cherubini K, De Figueiredo MAZ, Gomes APN, Campos MM, Salum FG. Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: Randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(3):373-377. doi:10.1016/j.oooo.2011.09.005
 93. Ottaviani G, Rupel K, Gobbo M, et al. Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2019;23(6):2743-2750. doi:10.1007/s00784-018-2720-7
 94. Jørgensen MR, Pedersen AML. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(2):130-136. doi:10.1080/00016357.2016.1269191
 95. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):5-8. doi:10.4317/medoral.17219
 96. Zhang Y, Wang K, Arendt-Nielsen L, Cairns BE. γ -Aminobutyric acid (GABA) oral rinse reduces capsaicin-induced burning mouth pain sensation: An experimental quantitative sensory testing study in healthy subjects. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2018;22(2):393-401. doi:10.1002/ejp.1128
 97. Cano-Carrillo P, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: A double-blind randomised. *J Oral Rehabil.* 2014;41(4):296-305. doi:10.1111/joor.12147
 98. Franco FRV, Castro LA, Borsatto MC, Silveira EA, Ribeiro-Rotta RF. Combined acupuncture and auriculotherapy in burning mouth syndrome treatment: A preliminary single-arm clinical trial. *J Altern Complement Med.* 2017;23(2):126-134. doi:10.1089/acm.2016.0179
 99. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2011;17(3):277-282. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01737.x
 100. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera Barbadensis, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(4):295-301. doi:10.1111/jop.12002
 101. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny A-M. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. In: Zakrzewska JM, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2005. doi:10.1002/14651858.CD002779.pub2
 102. Mcmillan R, Forssell H, Buchanan J, Glenny A, Weldon J, Zakrzewska J. Interventions for treating burningmouth syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD002779. doi:10.1002/14651858.CD002779.pub3.www.cochranelibrary.com
 103. Bhoopathi V, Mascarenhas AK. Zinc-replacement therapy may not reduce oral pain in patients with zinc-deficient burning mouth syndrome (BMS). *J Evid Based Dent Pract.* 2011;11(4):189-190. doi:10.1016/j.jebdp.2011.09.016
 104. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: Preliminary data. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(8):611-616. doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00922.x
 105. Fischhoff DK, Spivakovsky S. Little evidence to support or refute interventions for the management of burning mouth syndrome. *Evid Based Dent.* 2017;18(2):57-58. doi:10.1038/sj.ebd.6401244
 106. Kuten-Shorrer M, Kelley JM, Sonis ST, Treister NS. Placebo effect in burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis.* 2014;20(3):1-6. doi:10.1111/odi.12192
 107. Braud A, Toure B, Agbo-Godeau S, Descroix V, Boucher Y. Characteristics of Pain Assessed with Visual Analog Scale and Questionnaire in Burning Mouth Syndrome Patients: A Pilot Study. *J Orofac Pain.* 2013;27(3):235-242. doi:10.11607/jop.1038
 108. Ni Riordain R, Moloney E, Osullivan K, McCreary C. Burning mouth syndrome and oral health-related quality of life: Is there a change over time? *Oral Dis.* 2010;16(7):643-647. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01666.x
 109. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(7):389-394. doi:10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x
 110. Castrejón-Pérez RC, Borges-Yáñez SA. Derivation of the short form of the Oral Health Impact Profile in Spanish (OHIP-EE-14). *Gerodontology.* 2012;29(2):155-158. doi:10.1111/j.1741-

2358.2012.00613.x

111. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos M. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with SUB.pdf. *JEADV*. 2009;23:1212-1213.
112. Farag A, Albuquerque R, Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Forssell H, Nasri-Heir C, Klasser G, Sardella A, Mignogna M, Ingram M, Carlson C, Miller C. World Workshop in Oral Medicine VII: Reporting of IMMPACT recommended outcome domains in randomized controlled trials of burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis*. 2019;25(sup 1):122-140.
113. 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;86(5):557-561. doi:10.1016/S1079-2104(98)90345-6
114. Cui Y, Xu H, Chen FM, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016;22(6):503-511. doi:10.1111/odi.12422
115. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813-816. doi:10.1002/lary.22490
116. Amos K, Yeoh S-C, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain*. 2011;25(2):125-130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528119>
117. Culhane NS, Hodle AD. Discussion : 2001;35:874-876.
118. Woda A, Navez, M, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri, E . A possible therapeutic solution for stomatodynia (Burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*. 1998;12(4):272-277.
119. 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;49(1):19-29.
120. KUTEN-SHORRER M, TREISTER NS, STOCK S, et al. Topical Clonazepam Solution for Management of Burning Mouth Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):e110. doi:10.1016/j.oooo.2016.06.099
121. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med*. 2015;33(4):289-292. doi:10.1136/acupmed-2015-010759
122. 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;46(11):1505-1511. doi:10.1016/j.ijom.2017.03.032
123. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(3):755-761. doi:10.1016/j.archger.2011.10.001
124. de Pedro M, López-Pintor R, de la Hoz-Aizpurua J, Casañas E, Hernández G. Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020;34(1):13-30. doi:10.11607/ofph.2310
125. Pozza DH, Fregapani PW, Weber JBB, et al. Analgesic action of laser therapy (LLL) in an animal model. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(10):648-652.
126. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;17:188-193. doi:10.1016/J.PDPDT.2016.11.017
127. Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e524-e527. doi:10.4317/jced.52298
128. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018;33(6):1255-1262. doi:10.1007/s10103-018-2472-2
129. Brailo V, Bosnjak A, Boras VV, Jurisic AK, Pelivan I, Kraljevic-Simunkovic S. Laser Acupuncture in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Acupunct Med*. 2013;31(4):453-454. doi:10.1136/acupmed-2013-010419
130. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*. 2013;28(1):297-301. doi:10.1007/s10103-012-1149-5
131. Vukoja D, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Brailo V, Alajbeg IZ, Andabak Rogulj A. Is effect of low-level laser therapy in patients with burning mouth syndrome result of a placebo? *Photomed Laser Surg*.

2011;29(9):647-648. doi:10.1089/pho.2011.3005

132. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome Patients: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(6):835-839. doi:10.1089/pho.2009.2630

133. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(2):123-125. doi:10.1089/pho.2010.2787

134. Antonić R, Brumini M, Vidović I, Muhvić Urek M, Glažar I, Pezelj-Ribarić S. The effects of low level laser therapy on the management of chronic idiopathic orofacial pain: trigeminal neuralgia, temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. *Med Flum.* 2017;53(1). doi:10.21860/medflum2017_173373

135. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil.* 2017;44(2):125-132. doi:10.1111/joor.12463

136. Sikora M, Včev A, Siber S, Boras VV, Rotim Ž, Matijević M. The efficacy of low-level laser therapy in burning mouth syndrome – A pilot study. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):312-315. doi:10.20471/acc.2018.57.02.12

137. Romeo U, Vecchio A Del, Capocci M, Maggiore C, Ripari M, Romeo PU. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome . A pilot study. 2010;(1):14-18.

138. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, et al. 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;31(4):811-816. doi:10.1007/s10103-016-1897-8

139. 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 y Cir Bucal.* Published online 2019:0-0. doi:10.4317/medoral.23143

140. Spanemberg JC, López JL, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt.* 2015;20(9):098001. doi:10.1117/1.JBO.20.9.098001

141. Santos LDFC Dos, Carvalho ADAT, Leão JC, Cruz Perez DE Da, Castro JFL De. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A case series. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(12):793-796. doi:10.1089/pho.2011.3016

142. Sugaya NN, Silva ÉFP da, Kato IT, Prates R, Gallo C de B, Pellegrini VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res.* 2016;30(1):1-9. doi:10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0108



Anexo #1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SINDROME DE BOCA ARDOROSA UTILIZANDO CLONAZEPAM TÓPICO Y LASER DE BAJA INTENSIDAD

COMPLEMENTO DE HISTORIA CLÍNICA PARA SER LLENADO POR INVESTIGADORES

Nombre del Paciente: _____ 1) Edad: ___ años 2) Sexo: M ___ F ___ Num. Expediente _____

Dirección _____ Teléfonos: _____

3) Tiempo de inicio de síntomas: **A)** Menor a 3 meses / ___ / **B)** 3 meses o más / ___ / **C)** No sabe / ___ /

4) Frecuencia de sintomatología ardorosa: **A)** Todos los días / ___ / **B)** No todos los días / ___ / **C)** No sabe / ___ /

5) Frecuencia de aparición de los síntomas: **A)** No presente al inicio del día y se va incrementando conforme avanza el día / ___ / **B)** Dolor continuo durante todo el día / ___ / **C)** Ardor intermitente durante el día / ___ /

6) ¿Siente disminución de flujo salival? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ /

Flujo salival. **D)** Estimulada _____ ml **E)** No estimulada _____ ml

7) ¿Consumo medicamentos para manejar ansiedad o depresión? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No Sabe / ___ /

8) ¿Presenta diabetes mellitus controlada? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ / **D)** Glucosa capilar _____ mg/dL

9) ¿Presenta alteraciones con glándula tiroides? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ /

10) ¿Presenta reflujo gastroesofágico? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ /

11) ¿Presenta alergia a medicamentos o alimentos? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ /

12) Presenta sensación de ardor en: **A)** Lengua / ___ / **B)** Encías / ___ / **C)** Paladar duro / ___ / **D)** Paladar Blando / ___ /

E) Labios / ___ / **F)** Piso de Boca / ___ / **E)** Mucosa carrillos / ___ / **F)** No sabe / ___ /

13) ¿Ha llevado tratamiento anteriormente para el manejo de boca ardorosa? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **C)** No sabe / ___ /

¿Cuál? _____ ¿Hace cuánto tiempo? _____

Exploración oral

14) Mucosa oral **A)** Normal / ___ / **B)** Anormalidades en mucosa / ___ /

15) Mucosa oral se aprecian **A)** Hidratada / ___ / **B)** Resequedad / ___ /

16) ¿Requirió análisis sanguíneo de biometría hemática, química sanguínea? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ /

Motivo _____

16.b Normal **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / ¿Posterior a tratamiento continuó sintomatología ardorosa? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ /

17) ¿Requirió realización de cultivo oral? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **Motivo** _____

17.b Sano **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / ¿Posterior a tratamiento continuó sintomatología ardorosa? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ /

18) ¿Requirió realización de biopsia oral? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / **Motivo** _____

18.b Sano **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ / ¿Posterior a tratamiento continuó sintomatología ardorosa? **A)** No / ___ / **B)** Si / ___ /

19) Síndrome de Boca ardorosa **A)** Primario ___ **B)** Secundario ___

20) Resultado HAD. **A)** Ansiedad _____ **B)** Depresión _____ **C)** No respondió _____



Responsable Investigación Tutor: Dra. Elba Leyva Huerta O.D esp. Carlos Contreras Castellanos Pac. Num. _____



Anexo #2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SINDROME DE BOCA ARDOROSA UTILIZANDO CLONAZEPAM TÓPICO Y LASER DE BAJA INTENSIDAD

INSTRUMENTO DE ESCALA DE DEPRESION Y ANSIEDAD HOSPITALARIA (HAD)*

Nombre del Paciente: _____ Edad: ___ años Sexo: M ___ F ___ Num. Expediente _____

Marque con una X en el siguiente cuestionario el valor correspondiente:

1. Me siento tenso nervioso:
A1.3/___/ Todo el día **A 1.2** /___/ Casi todo el día **A 1.1** /___/ De vez en cuando **A 1.0** /___/Nunca
2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:
D 2.0/___/ Casi siempre **D 2.1** /___/ Frecuentemente **D 2.2**/___/ Rara vez **D 2.3** /___/No en absoluto
3. Siento una especie de temor como si algo me fuera a suceder:
A 3.3/___/ Si y muy intenso **A 3.2**/___/Si, pero no muy intenso **A 3.1**/___/Si, pero no me preocupa **A 3.0**/___/ No siento nada de eso
4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
D4.0/___/ Casi siempre **D 4.1**/___/ Frecuentemente **D 4.2**/___/ Rara vez **D 4.3**/___/ No en absoluto
5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
A5.3/___/ Todo el día **A 5.2**/___/ Casi todo el día **A 5.1**/___/ De vez en cuando **A 5.0**/___/ Nunca
6. Me siento alegre:
D6.0/___/ Casi siempre **D 6.1**/___/ Frecuentemente **D 6.2**/___/ Rara vez **D 6.3**/___/ No en absoluto
7. Soy capaz de permanecer sentado(a) tranquila y relajadamente:
A7.0/___/ Casi siempre **A 7.1**/___/ Frecuentemente **A 7.2**/___/ Rara vez **A 7.3** /___/ No en absoluto
8. Me siento lento(a) y torpe:
D8.3/___/ Todo el día **D 8.2** /___/ Casi todo el día **D 8.1** /___/ De vez en cuando **D 8.0** /___/ Nunca
9. Experimento una desagradable sensación de nervios y vacío en el estómago:
A9.3/___/ Casi siempre **A 9.2** /___/Frecuentemente **A 9.1**/___/ Rara vez **A 9.0**/___/No en absoluto
10. He perdido el interés por mi aspecto personal:
D10.3/___/ Casi siempre **D 10.2**/___/Frecuentemente **D 10.1**/___/ Rara vez **D 10.0**/___/ No en absoluto
11. Me siento inquieto (a) como si no pudiera dejar de moverme:
A11.3/___/ Casi siempre **A 11.2**/___/Frecuentemente **A 11.1**/___/ Rara vez **A 11.0**/___/ No en absoluto
12. Espero las cosas con ilusión:
D12.0/___/ Casi siempre **D 12.1**/___/ Frecuentemente **D 12.2**/___/ Rara vez **D 12.3**/___/ No en absoluto
13. Experimento de repente una sensación de gran angustia o temor:
A13.3/___/ Casi siempre **A 13.2**/___/ Frecuentemente **A 13.1**/___/ Rara vez **A 13.0**/___/ No en absoluto
14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro, programa de radio o televisión:
D14.0/___/ Casi siempre **D 14.1**/___/ Frecuentemente **D 14.2**/___/ Rara vez **D 14.3** /___/No en absoluto

Resultado: Ansiedad _____ Depresión _____

*López J, Vázquez V, Arcila D, Sierra A, González J, Salín R. Exactitud y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. Revista de investigación clínica. (2002)54(5)403-409.



Responsable Investigación Tutor: Dra. Elba Leyva Huerta O.D esp. Carlos Contreras Castellanos Pac. Num. _____



Anexo #3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE BOCA ARDOROSA UTILIZANDO CLONAZEPAM TÓPICO Y LASER DE BAJA INTENSIDAD

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN DE SINTOMATOLOGÍA ARDOROSA; PARA SER LLENADO POR PARTE DE EQUIPO DE TRABAJO Y PREGUNTADO AL PACIENTE

Nombre del Paciente: _____ Edad: _____ años Sexo: M__ F__ Num.Expediente _____

Momento de Evaluación: A) Inicial__ B) 2 Semanas de iniciado tratamiento__ C) 1 Meses de iniciado tto.__

D) 2 Meses de iniciado tto _____ E) 3 Meses iniciado tto. _____

Marque con una X en la escala siguiente el valor que le atribuye a la sintomatología ardorosa que presenta en este momento

No ardor											Máximo ardor
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Resultado: _____



Responsable Investigación Tutor: Dra. Elba Leyva Huerta O.D esp. Carlos Contreras Castellanos Pac. Num. _____



Anexo #4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SINDROME DE BOCA ARDOROSA UTILIZANDO CLONAZEPAM TÓPICO Y LASER DE BAJA INTENSIDAD

INSTRUMENTO DE IMPACTO DE SALUD ORAL EN CALIDAD DE VIDA (OHIP 14) *; PARA SER LLENADO POR PARTE DE EQUIPO DE TRABAJO Y PREGUNTADO AL PACIENTE

Nombre del Paciente: _____ Edad: ____ años Sexo: M __ F __ Num.Expediente _____

Momento de Evaluación: A) Inicial __ B) 2 Semanas de iniciado tratamiento __ C) 1 Meses de iniciado tto. __

D) 2 Meses de iniciado tto ____ E) 3 Meses iniciado tto. _____

Marque con una X en el siguiente cuestionario el valor correspondiente:

¿ En los últimos seis meses usted		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Frecuente mente	Siempre
1	Ha tenido dificultad para masticar alimentos debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
2	Ha notado que su apariencia se ha visto afectada debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
3	Ha tenido dolores de cabeza debido a problemas con sus dientes, boca o dentaduras?					
4	Ha tenido sensibilidad en sus dientes, por ejemplo, debido a alimentos o bebidas frías o calientes?					
5	los problemas dentales lo han hecho sentir totalmente infeliz?					
6	Se ha sentido incomodo con la apariencia de sus dientes, boca o dentaduras?					
7	Las personas le han malinterpretado algunas palabras debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
8	Ha evitado sonreír debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
9	Ha encontrado difícil relajarse debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
10	Se ha avergonzado un poco debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
11	Ha tenido dificultades al relacionarse con otras personas debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
12	Ha estado un poco irritable con otras personas debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
13	Ha sufrido algún tipo de pérdida económica a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					
14	Ha sido totalmente incapaz de funcionar debido a problemas con sus dientes, boca o dentadura?					

Total _____

Nunca:0, Casi Nunca:1, Algunas veces:2, Frecuentemente:3, Siempre:4

Resultado: _____

* Castrejon R, Borges S. Derivation of the short form of the Oral Health Impact Profile in Spanish (OHIP-EE-14).Gerodontology. 2012; 29: 155–158



Responsable Investigación Tutor: Dra. Elba Leyva Huerta O.D esp. Carlos Contreras Castellanos Pac. Num. _____



Anexo #5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE SINDROME DE BOCA ARDOROSA UTILIZANDO CLONAZEPAM TÓPICO Y LASER DE BAJA INTENSIDAD

INSTRUCCIONES DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS Y LISTA DE RECORDATORIO DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS PARA SER LLENADO POR PACIENTE EN SU DOMICILIO

Nombre del Paciente: _____

Instrucciones: Se le dará media tabletas de clonazepam de 2 mg, succionará media tableta cada 8 horas después de cada comida, usted mantendrá en boca durante 3 minutos buscando disolverla lo mayor posible, procurando pasar por todas las áreas bucales, aunque no tenga molestia en alguna parte de la boca, no dejándola en un solo lugar, posteriormente deberá escupir completamente los sobrantes.

Marque en cada renglón cuando aplique el tratamiento

Día 1. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 2. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 3. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 4. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 5. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 6. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 7. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 8. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 9. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 10. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 11. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 12. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 13. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

Día 14. Medicamento: Mañana____ Tarde____ Noche____

¿Presento alguna reacción desfavorable? ¿Cuál? _____ ¿Qué día se presentó? _____

¿Dudas? Llamar Carlos Contreras Castellanos 5563163406



Responsable Investigación Tutor: Dra. Elba Leyva Huerta O.D esp. Carlos Contreras Castellanos

Anexo #6

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología- División de Estudios de Estudios de Posgrado e Investigación



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Proyecto: Uso de láser de baja intensidad combinado con clonazepam tópico para el tratamiento de síndrome de boca ardorosa

Investigador principal: Dra. Elba Leyva Huerta

Investigador Corresponsable: C.D. Carlos Contreras Castellanos

Se le está invitando a participar en un estudio clínico para probar la combinación de dos tratamientos para el síndrome de boca ardorosa. Antes de decidir su participación, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados:

Propósito: A pesar de los distintos manejos utilizados en el síndrome de boca ardorosa, no existe un tratamiento totalmente efectivo que proporcione mejoría. Dentro de las alternativas que existen, deseamos probar en este estudio si la combinación de láser de baja intensidad colocado en varios puntos de la boca (con el instrumento que se le muestra) y la aplicación de un medicamento llamado clonazepam, que se aplicará de manera local, pueden lograr una mejoría en la sintomatología que usted presenta.

Objetivo: Evaluar la efectividad que tiene la combinación de láser de baja intensidad combinado con el uso local de clonazepam para tratar de disminuir los síntomas de ardor en pacientes que acudan a esta clínica.

Procedimiento del estudio: Una vez que usted acepte participar en el estudio, se conformarán tres grupos, la asignación en cada uno será al azar y usted no sabrá a cuál grupo pertenece hasta terminar el estudio. El primer grupo recibirá la pastilla de clonazepam y las sesiones de láser activado llamándose grupo 1, el segundo grupo tendrán como tratamiento igualmente las pastillas de clonazepam y el láser desactivado, el cual no hace ningún efecto en los tejidos de la boca llamándose grupo 2, el tercer grupo recibirá pastillas las cuales no originan ningún efecto en su organismo y sesiones de láser activado, llamándose grupo 3. Durante su participación se realizarán las siguientes actividades:

1. Primera entrevista, para complementar los datos de su historia clínica, se le pedirá también que llene un cuestionario sobre ansiedad y depresión que nos ayuda a mejorar su diagnóstico, igualmente se le tomara una muestra de una gota de su dedo para valorar los niveles de glucosa (azúcar) en su sangre; se pedirá que escupa en un recipiente para evaluar la cantidad de saliva que usted produce durante 5 minutos, se evaluará en una escala del 0 (cero) al 10 (diez) el nivel de ardor que presenta en ese momento. Además se le aplicará un cuestionario que valora cómo las alteraciones en boca pueden interferir en sus actividades de la vida diaria.
2. Exploración de su cavidad oral, para detectar alguna alteración.
3. Asignación al grupo, donde usted posteriormente pasara con otro odontólogo para elegir un sobre que contiene el grupo al que será asignado. Usted no sabrá a cuál de los grupos pertenece hasta que finalice la investigación.
4. Tratamiento con clonazepam, su duración será de 14 días. Usted asistirá a 6 consultas y en cada una de ellas se le entregarán las pastillas y las indicaciones por escrito de su administración; la cual consiste en colocar media pastilla en la boca, buscando disolver lo mayor posible y pasarla por todas las zonas bucales, procurando no dejarla en un solo lugar, aunque no tenga molestia en alguna parte de la boca, esto debe hacerlo continuamente durante 3 minutos. Es importante que usted sepa que no debe tragar la saliva durante este tiempo; posterior a estos tres minutos debe escupir toda la saliva con los restos de la pastilla. Este procedimiento deberá realizarlo 3 veces al día (después de cada comida).

5. Aplicación de terapia láser, se le colocaran lentes de protección para proceder a la aplicación de láser en 10 zonas de su boca, durante 10 segundos en cada punto. Si además usted refiere otros sitios donde siente molestia, también se le aplicara el láser. Las citas para la aplicación de láser se realizarán 3 veces por semana.

Todos los tratamientos requeridos durante el estudio son gratuitos, incluyendo las tabletas y las sesiones de láser, así como todos los insumos requeridos.

6. Segunda entrevista, al término del tratamiento, es decir a los 14 días, se le pedirá que llene nuevamente los cuestionarios que evalúan el ardor que padece en la mucosa oral y el de calidad de vida; adicionalmente se le pedirá que acuda con nosotros cada quince días para valorar su evolución hasta que cumpla los 3 meses, en cada cita se le pedirá que responda los cuestionarios antes mencionados, sin importar si se tuvo buenos o malos resultados con los tratamientos establecidos.

Participación voluntaria: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, usted puede participar o no hacerlo; igualmente puede suspender su participación en cualquier momento del estudio sin que existan consecuencias. Si decide no participar usted seguirá recibiendo la atención en esta clínica.

Efectos secundarios: En este estudio algunos participantes utilizarán clonazepam con aplicación local. Los efectos secundarios pueden ser mínimos si se cumplen las indicaciones establecidas, cabe aclarar que el medicamento le puede ocasionar somnolencia, disminución de coordinación muscular, dificultad para tragar o hablar, fatiga. Es necesario que usted sepa que está prohibido el consumo de bebidas alcohólicas; se recomienda igualmente no conducir vehículos ni manejar herramientas pesadas (Esmeril, por ejemplo), todo esto durante el tiempo que usted este en tratamiento con clonazepam.

El uso de láser posee pocos efectos secundarios conocidos más relacionados con molestias puntuales en los sitios de aplicación.

En caso de presentar algún síntoma favor notificarlo, para tomar las medidas necesarias.

Riesgos: Esta investigación está catalogada de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud con riesgo mayor que el mínimo, ya que pueden existir efectos secundarios derivados del uso de clonazepam como se han mencionado anteriormente.

Beneficios: Este estudio permitirá evaluar si el tratamiento propuesto mejora la sintomatología en pacientes que padecen síndrome de boca ardorosa.

Si observamos que el uso combinado de láser activado y el clonazepam es más beneficioso, se le aplicara el tratamiento sin ningún tipo de cargo económico adicional.

Confidencialidad: La información recopilada en este estudio se mantendrá bajo resguardo de los investigadores responsables. Se conservará el anonimato de sus datos personales.

A quien contactar: Sus dudas o preguntas puede realizarla en cualquier momento, contactando al C.D Carlos Contreras Castellanos al telf.: 5563163406 o correo electrónico: carlosecontrerasc@gmail.com

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi atención.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____ Fecha _____

Nombre y Firma del Testigo 1 _____ Fecha _____
Relación con el participante: _____ Teléfono _____

Nombre y Firma del Testigo 2 _____ Fecha _____
Relación con el participante: _____ Teléfono _____

En caso de pacientes analfabetos

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento al potencial participante, y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ Impresión de la huella dactilar del paciente

Firma del testigo _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____ Firma del Investigador _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____

