



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**

**MENOPAUSIA, HORMONAS ESTEROIDALES FEMENINAS Y EL SÍNDROME  
DE BOCA URENTE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO  
DE CIRUJANO DENTISTA**

**EVELYN CARRASCO BERNAL – ERMANDINA FARÍAS FARÍAS**

**DOCENTE GUÍA: DRA. SONIA VÁSQUEZ IBARRA  
DOCENTE CO-GUÍA: DR. CÉSAR RIVERA MARTÍNEZ**

TALCA - CHILE  
2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN  
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **Ermantina Rosa Fariás Fariás**, cédula de Identidad N° **18.516.387-3** autor de la memoria o tesis que se señala a continuación. **(SI)** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

Título de la memoria o tesis:	Menopausia, hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente: una revisión sistemática de la literatura.
Unidad Académica:	Departamento de Estomatología
Carrera o Programa:	Odontología
Título y/o grado al que se opta:	Cirujano dentista
Nota de calificación	6,9

Timbre Escuela



Firma de  
Alumno

A handwritten signature in black ink, appearing to be "ER", written over a horizontal line.

Rut:

**18.516.387 - 3**

Fecha:

**16/ 01 /19**

AUTORIZACION PARA LA PUBLICACION  
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO

Yo, **Evelyn Nicole Carrasco Bernal**, cedula de Identidad N° 17.931.930-6 autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, **(SI)** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorizacion se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con caracter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

Titulo de la memoria o tesis:	Menopausia, hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente: una revisión sistemática de la literatura.
Unidad Académica:	Departamento de Estomatología
Carrera o Programa:	Odontología
Título y o grado al que se opta:	Cirujano Dentista
Nota de calificación	6.9

**Timbre Escuela**



**Firma de Alumno**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "E. Carrasco Bernal", written over a horizontal line.

**Rut:**

**17.931.930 - 6**

**Fecha:**

**16 /01 /19**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	2
1.2 HIPÓTESIS .....	3
2. OBJETIVOS. ....	4
2.1 OBJETIVO GENERAL: .....	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	4
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	5
3.1 SÍNDROME DE BOCA URENTE.....	5
3.1.1 DESCRIPCIÓN .....	5
3.1.2 SINTOMATOLOGÍA .....	7
3.1.3 PREVALENCIA.....	7
3.1.4 ETIOPATOGENIA .....	8
3.1.5 TRATAMIENTO.....	8
3.2 MENOPAUSIA.....	9
3.3 HORMONAS ESTEROIDALES FEMENINAS .....	10
3.4 APLICACIÓN RAYYAN.....	11
3.4.1 NAVEGACIÓN:.....	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS .....	14
4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	14
4.2 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS .....	15
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	15

4.4 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS .....	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1 POCOS ESTUDIOS EVALÚAN LA RELACIÓN ENTRE MENOPAUSIA, HORMONAS ESTEROIDALES Y SÍNDROME DE BOCA URENTE.....	17
5.2 LAS INVESTIGACIONES NO SE REFIEREN AL CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA, LIMITACIONES Y FUENTES DE SESGOS. ....	25
6. DISCUSIÓN .....	28
7. CONCLUSIÓN.....	31
8. RESUMEN.....	32
9. REFERENCIAS.....	33
10. APÉNDICES.....	41
11. ANEXOS .....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

1. FIGURA 1. Diagrama de flujo mostrando las fases de esta búsqueda sistemática, según formato PRISMA.....18
2. FIGURA 2. Los artículos cumplen parcialmente con los criterios STROBE. ....26

## ÍNDICE DE TABLAS

1. TABLA 1. Pocos artículos con una gran variabilidad evalúan la asociación entre menopausia, hormonas esteroidales y síndrome de boca urente.....20
2. TABLA 2. Funciones de los marcadores endocrinos y principal conclusión de las investigaciones.....22

## ÍNDICE DE APÉNDICES

1. APÉNDICE 1. Total de artículos obtenidos de la base de datos de MEDLINE.....	41
2. APÉNDICE 2. Muestra autor y razón de exclusión de cada uno de los artículos excluidos.....	48
3. APÉNDICE 3. Resumen de características principales de los artículos incluidos en la síntesis cualitativa.....	49

## ÍNDICE DE ANEXOS

1. ANEXO 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales.....54

# 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de boca urente (SBU) está definido como una quemazón intraoral o una sensación de disestesia, recurrente diariamente por más de dos horas al día durante más de 3 meses, sin lesiones causales clínicas evidentes (IHS, 2018). Actualmente está clasificado como una entidad que pertenece a las neuropatías craneales dolorosas. Al hablar de SBU de podemos encontrar una forma primaria, donde el dolor y quemazón no puede explicarse por una causa local o sistémica; y SBU secundario en el que el dolor y la quemazón si puede explicarse por una causa local o sistémica (Jaaskelainen & Woda, 2017).

La zona afectada con más frecuencia es la punta de la lengua, seguido de paladar duro, encía, labio inferior y faringe; pero cualquier sitio de la mucosa oral puede ser afectado. Suele ocurrir de forma bilateral y simétrico, pero es posible encontrar una localización unilateral (Jaaskelainen & Woda, 2017; Javali, 2013; Nasri-Heir, et al., 2015). La mayoría de los pacientes describen dolor diurno, de larga duración, intermitente y espontáneo (Jaaskelainen & Woda, 2017; Klasser, et al., 2016). La evidencia más reciente informa una prevalencia en un rango entre el 1% al 3,7% desde que los autores ajustaron los criterios diagnósticos para esta condición (Jaaskelainen & Woda, 2017). Además se informa una mayor prevalencia en mujeres que en hombres en una razón desde los 3:1 a 20:1, y siendo más frecuente en mujeres menopaúsicas y postmenopáusicas (Jaaskelainen, 2018; Liu & Kim, 2018).

Desde que se estudia el SBU se le atribuye una etiología multifactorial y por lo mismo, poco estudiada por la multiplicidad de factores, recientemente se ha incorporado el mecanismo neuropático a nivel subclínico como factor etiológico, debido al daño en las

fibras nerviosas periféricas y centrales (Jaaskelainen, 2018; Zakrzewska & Buchanan, 2016).

Durante el período de envejecimiento de la mujer existe una transición desde un estado reproductivo a uno no reproductivo, en el que los niveles hormonales sexuales cambian. El diagnóstico de menopausia se establece luego de 12 meses consecutivos del cese espontáneo de la menstruación, la edad aproximada en que esto ocurre es entre los 45 a 55 años de edad. La literatura informa que el SBU es una de las patologías orales importantes reportada en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas (Dutt, et al., 2013). Las variaciones hormonales se caracterizan por una caída repentina de estradiol, progesterona y andrógenos ováricos; simultáneamente ocurre una disminución gradual en la producción de andrógenos suprarrenales. Estos cambios afectan la síntesis de neuroesteroides (Jaaskelainen & Woda, 2017), por lo que se ha propuesto que estos factores podrían conducir a una neuropatía sensorial de fibras pequeñas ubicadas en la mucosa oral (Dutt, et al., 2013).

La etiopatogenia del SBU continúa siendo un misterio debido a los múltiples factores biológicos que se le atribuyen. A pesar de que se describe una mayor prevalencia en la población con estatus de menopausia, actualmente no hay evidencia de la participación de este estatus o de las variaciones hormonales. Aquí presentamos una revisión sistemática para conocer si existe asociación entre la variación de las hormonas esteroidales femeninas y estatus de menopausia en pacientes con SBU.

## **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Existe asociación entre el estatus de menopausia, la variación de hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente, según la evidencia científica disponible a la fecha?

## **1.2 HIPÓTESIS**

H0: No existe asociación entre el estatus de menopausia, la variación de hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente, según la evidencia científica disponible a la fecha.

H1: Existe asociación entre el estatus de menopausia, la variación de hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente, según la evidencia científica disponible a la fecha.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la asociación entre el estatus de menopausia, la variación de hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente, según la evidencia científica disponible a la fecha, por medio de una revisión sistemática.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Conocer la asociación entre la variación de dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, estradiol, hormona folículo estimulante (FSH) y el síndrome de boca urente, según la evidencia científica disponible a la fecha.

Determinar la calidad de los artículos rescatados por medio de los lineamientos que apliquen para los tipos de estudios.

### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1 SÍNDROME DE BOCA URENTE**

##### **3.1.1 DESCRIPCIÓN**

Desde tiempos remotos hay evidencia de reportes clínicos de casos de pacientes con características de SBU utilizando otros términos diagnósticos como, neuralgia lingual, glosodinia, glosalgia, reumatismo lingual, entre otros. Sin embargo, todos describen síntomas de ardor y picazón bucal mantenido en el tiempo con persistencia a tratamientos (Perier & Boucher, 2018).

Al hablar de SBU se hace distinción entre el primario, cuando no se identifican causas sistémicas o locales, y el secundario en que sí se le atribuyen causas. Al hablar de causas, estas pueden ser locales, como desorden temporomandibular, disfunción glandular, trauma, hábitos parafuncionales, papilitis foliada, xerostomía, herpes, estomatitis, alergia, desórdenes nutricionales con deficiencia de hierro, vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>; infecciones por *Cándida*, *Helicobacter pylori*, desórdenes dermatológicos como liquen plano atrófico, eritema multiforme, pénfigo vulgar, lupus eritematoso, entre otras. Dentro de las causas sistémicas se encuentra la diabetes mellitus, uremia, enfermedad de Crohn, discrasia sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, entre otras (Jaaskelainen & Woda, 2017;

Javali, 2013). También muchos pacientes con diagnóstico de síndrome de boca urente tienen cuadros de ansiedad y/o depresión (Jaaskelainen & Woda, 2017).

Para realizar el diagnóstico de síndrome de boca urente primario los pacientes deben cumplir con las siguientes características: (a) dolor oral que cumple con criterios b y c; (b) se repite diariamente durante más de 2 horas prolongándose más de 3 meses; c) dolor con las siguientes características: 1) tipo ardiente, 2) sentido en la superficie de la mucosa oral; (d) mucosa oral de apariencia normal al igual que el examen clínico, incluidas las pruebas sensoriales; e) no se explica mejor por otro diagnóstico de La Clasificación Internacional de Trastornos de Dolor de Cabeza (IHS, 2018).

### 3.1.2 LOCALIZACIÓN

Generalmente se presenta de forma bilateral y simétrica, ubicándose en tejidos blandos de la cavidad oral, principalmente en la punta de la lengua, paladar duro, encía, labio inferior y faringe (Jaaskelainen & Woda, 2017). Puede limitarse a una localización o presentarse en toda la cavidad oral (Scala, et al., 2003).

### 3.1.2 SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología se asocia a malestar, el síntoma principal es el dolor, el cual se describe como ardor, hormigueo, calor o entumecimiento. En general el dolor tiende a empeorar durante el día. Se describe en la literatura que hay pacientes libres de dolor al despertar, y que va aumentando progresivamente una sensación de ardor que alcanza su máximo al llegar la noche (Jaaskelainen & Woda, 2017). Otros autores afirman que el dolor disminuye durante la noche, caminando o en tiempo de ocio (Nasri-Heir, et al., 2015). Estudios registran también que comer, la goma de mascar, frutos secos o una bebida fría pueden aliviar el dolor (Jaaskelainen & Woda, 2017; Klasser, et al., 2016).

El dolor puede ser acompañado de otros síntomas como disgeusia (alteración del gusto) o “sabor fantasma”, xerostomía (sequedad oral) que podrían implicar una alteración en la percepción del sabor, haciéndolo amargo, metálico o insípido, también la sensación de arenilla o rugosidad, aunque el flujo salival se encuentre normal (Nasri-Heir, et al., 2015).

### 3.1.3 PREVALENCIA

Producto de los diferentes criterios diagnósticos utilizados para el SBU, los datos de prevalencia documentan variados rangos entre los autores, sin embargo en los últimos estudios se ha protocolizado el diagnóstico reportando una prevalencia que va desde el 1% al 3,7% (Jaaskelainen, 2018).

### 3.1.4 ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del SBU no se encuentra clara; sin embargo, se le atribuyen diversos factores biológicos involucrados en su desarrollo (Klasser, et al., 2016). Existen diversas teorías al respecto, destacando una nueva vertiente por los recientes hallazgos que respaldan la etiología neuropática para este síndrome.

En estos últimos hallazgos se han identificado dos tipos de neuropatías en el síndrome de boca urente primario, la central y la periférica. La evidencia de la alteración neuropática es posible demostrarla por medio de la prueba sensorial termal cuantitativa (QST) y biopsia de mucosa (Jaaskelainen & Woda, 2017). La neuropatía sensorial periférica, es corroborada en la prueba sensorial termal cuantitativa (QST), en la que los pacientes poseen un umbral de dolor más bajo en la zona con sintomatología en comparación con el grupo control. En cuanto a la participación del sistema nervioso central en la patofisiología se indica una disminución en los niveles de sinapsis dopaminérgica en pacientes con síndrome de boca urente respecto al control (Jaaskelainen, 2018).

### 3.1.5 TRATAMIENTO

Actualmente no hay ningún tratamiento utilizado para el SBU que represente una solución definitiva a la patología (Liu & Kim, 2018), por lo que los tratamientos se enfocan

a tratar la sintomatología. No obstante, dentro de los tratamientos se reporta que el uso de clonazepam tópico y/o sistémico fue el más efectivo para remitir síntomas (Jaaskelainen & Woda, 2017). Dentro de los tratamientos están: ácido alfa lipoico, clorhidrato de bencidamina, terapia cognitiva de comportamiento, antidepresivos tricíclicos (Zakrzewska & Buchanan, 2016), anticonvulsivos colinérgicos, suplementos dietéticos, radiación electromagnética, barreras físicas y tratamientos tópicos (McMillan, et al., 2016).

### **3.2 MENOPAUSIA**

Es parte del ciclo vital femenino, el cual se diagnóstica cuando se produce el término natural de la menstruación por 12 meses consecutivos, se presenta entre los 45 a 55 años, teniendo una media entre los 50 a 52 años de edad (Dutt, et al., 2013). En este período ocurre una variación en las hormonas sexuales circulantes (Dutt, et al., 2013), y es cuando se pierden péptidos y esteroides debido al vaciamiento de ovocitos en los ovarios (Honour, 2018), además paulatinamente se van perdiendo andrógenos (Labrie, et al., 2017). En este proceso las pacientes experimentan diversos síntomas asociados, destacando las molestias orales (Meurman, et al., 2009). Dentro de los síntomas más descritos en estas pacientes están los sofocos y sudores nocturnos. La forma de afrontar esta etapa varía de mujer a mujer, ya que está determinada por características personales y del entorno (Hoga, et al., 2015).

### 3.3 HORMONAS ESTEROIDALES FEMENINAS

La regulación de la función reproductiva está a cargo de hormonas sexuales de tipo esteroideas (Honour, 2018; Wierman, 2007). Estas hormonas se secretan en distintos órganos como lo son los ovarios, adenohipófisis, y otros tejidos, la concentración circulante es regulada cíclicamente por el sistema endocrino, en el cual participa el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina que activa la producción de gonadotropinas, hormona luteinizante y folículo estimulante, las que a su vez regulan la gametogénesis; además en los ovarios debido a las gonadotropinas se secreta estradiol y progesterona que son las principales hormonas sexuales femeninas (Wierman, 2007). La evidencia confirma que estas hormonas no actúan solamente en los órganos sexuales, si no que amplían su acción a variados órganos y sistemas como: el sistema vascular, nervioso central, inmunitario, tracto gastrointestinal, riñón, piel y pulmón (Wierman, 2007). Algunas de estas hormonas esteroideas han sido estudiadas en pacientes con SBU, dentro de ellas encontramos a la dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol.

**DHEA** corresponde a la hormona esteroideal más abundante en el plasma humano, junto a su forma sulfatada, tiene un rol protagónico para transformar andrógenos y estrógenos a partir del colesterol, además se menciona su función como neuroesteroide (Rutkowski, et al., 2014). La concentración sérica de esta hormona se reporta que comienza a disminuir en la población femenina a partir de los 30 años. Se secreta tanto en los ovarios como en la glándula suprarrenal (Labrie, et al., 2017).

**Progesterona** corresponde a la principal progestina, la mayor parte de su secreción ocurre en el cuerpo lúteo ovárico y la placenta (Young & Lessey, 2010), pero también puede ser sintetizada en otros tejidos. El rol de las progestinas se asocia al comportamiento sexual y actividad en el sistema nervioso central por medio de los neurotransmisores (Wierman, 2007). La progesterona se encarga del establecimiento y mantenimiento del embarazo y actúa durante la lactancia (Young & Lessey, 2010).

**FSH** corresponde a una gonadotropina hipofisiaria, su función es guiar la esteroidogénesis gonadal y gametogénesis (Stamatiades, et al., 2018), es secretada en la porción anterior de la hipófisis (Wierman, 2007).

**Estradiol** es secretado en los ovarios (Wierman, 2007), su función es estimular la proliferación del endometrio y junto a la progesterona estimular la diferenciación del endometrio en epitelio secretor (Barbieri, 2014).

### **3.4 APLICACIÓN RAYYAN**

Las revisiones sistemáticas corresponden a un tipo de estudio de investigación, con la que se sintetiza información de interés, la cual permite evaluar críticamente los hallazgos. Su realización puede tener diversas motivaciones como lo son; responder preguntas clínicas, evidenciar intervenciones más efectivas, factores asociados con alguna condición,

entre otras (McKenzie, et al., 2016). Este tipo de estudio cuenta con una detallada metodología (Brignardello-Petersen, et al., 2014), y con el fin de estructurar e informar con claridad una revisión sistemática se utiliza la declaración PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010). Para la selección de estudios los autores utilizan una variedad de herramientas, tanto manuales como por medio de aplicaciones, como es el caso de Rayyan.

Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) es una herramienta disponible como aplicación web y móvil de acceso gratuito. Permite la selección de artículos, tarea que de otra manera demanda mucho tiempo, apremiando la valoración de los títulos y/o resumen de los artículos obtenidos en la búsqueda en bases de datos como lo es, PubMed; cuyos resultados se exportan a esta aplicación de fácil uso en formato XML (Extensible Markup Language). Se ha reportado que los usuarios registrados en Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) en noviembre de 2016 superaban a los 2000 con ubicación en más de 60 países (Ouzzani, et al., 2016).

Otros métodos para filtrar artículos, es el manual, sea con los artículos impresos o en una copia electrónica; y aquellos con software como EndNote o Reference Manager. Esta aplicación permite filtrar a partir del archivo exportado de la base de datos, tarea que debe ser desarrollada por los autores y coautor para asegurar que el proceso se realice adecuadamente.

### 3.4.1 NAVEGACIÓN:

Para hacer uso de la aplicación de Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) hay que registrarse en la plataforma web, lo cual no tiene ningún costo asociado. Al iniciar sesión se presentarán las revisiones sistemáticas del usuario, la cual en una primera instancia deberá crear, luego en esta sección se presentarán las revisiones en las que se encuentra trabajando. Para crear la revisión, primero hay que nombrarla como se estime conveniente y luego cargar el archivo en que se encuentren los artículos de la base de datos en que se realizó la búsqueda inicial. La aplicación es compatible con formatos: RefMan RIS, EndNote, PubMed (XML). Este archivo es procesado para extraer información de cada artículo, como del título, autor, idioma, términos MeSH; los que son presentados en una nube de palabras para resaltar los principales temas; esto en conjunto facilita la exploración de los estudios. Una de las herramientas de la aplicación consta de un listado de palabras claves para proponer incluir o excluir artículos, estas listas están predefinidas, pero se pueden editar, al utilizarla, indica la cantidad y cual o cuales artículos contienen esas palabras. Otra herramienta permite marcar el estudio como incluido o excluido además de indicar la razón y/o etiquetar, para estas opciones, existen listados predeterminados, pero es posible agregar nuevas categorías o, etiquetas según las necesidades. La visualización puede ser en listado o se puede cambiar el modo a gráfico de similitud, en el cual los artículos se representan como puntos que se agrupan según su similitud en, título, contenido de resumen y autores. Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) además cuenta con la posibilidad de invitar a otros participantes de la misma revisión sistemática, y se puede comparar la decisión de inclusión de los artículos, información que se presenta instantáneamente y permite llegar a acuerdos.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

En esta investigación realizamos una revisión sistemática. Las variables independientes fueron la condición de menopausia y las hormonas esteroidales gonadales (variables endocrinas) informadas por los diferentes estudios. La variable dependiente fue el diagnóstico de SBU. En ellos debió buscarse una asociación estadística. El valor de la asociación debió ser reportado como una comparación entre un grupo de referencia (control) y el grupo estudio (casos). Un valor  $p < 0,05$  indicó una asociación estadística y un valor  $p \geq 0,05$  mostró la ausencia de asociación.

### **4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Realizamos una búsqueda sistemática de toda la literatura en inglés en MEDLINE/PubMed hasta el 5 de octubre del 2018. La búsqueda la realizamos con la combinación de los siguientes términos MeSH: "Gonadal Steroid Hormones"[MeSH] OR "Menopause"[MeSH] AND "Burning Mouth Syndrome"[MeSH] AND ("humans "[MeSH Terms] AND English "[lang]). Todos los estudios seleccionados correspondieron a investigaciones originales evaluando la presencia de menopausia y hormonas esteroidales gonadales en pacientes con diagnóstico de SBU.

## **4.2 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS**

Importamos los títulos y resúmenes obtenidos de la búsqueda en un archivo XML (Extensible Markup Language). El archivo fue importado en la aplicación *web* Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (Ouzzani, et al., 2016) donde fueron analizados de forma independiente por 4 revisores. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. En los artículos seleccionados obtuvimos el diseño de la investigación, método estadístico, tamaño de la muestra y valores-p entre otros.

## **4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Seleccionamos artículos que exploraran una asociación entre la menopausia, hormonas esteroidales gonadales y el síndrome de boca urente. Ellos debieron permitirnos identificar los grupos de estudio a comparar (versus). Excluimos artículos sin resumen o con ausencia de los términos correspondientes a las variables en sus títulos, resúmenes o palabras claves, estudios no realizados en humanos e investigaciones que no tuvieran un carácter primario. Adicionalmente excluimos artículos con criterios de definición poco claros para grupos y variables y aquellos que no contaran con grupos controles.

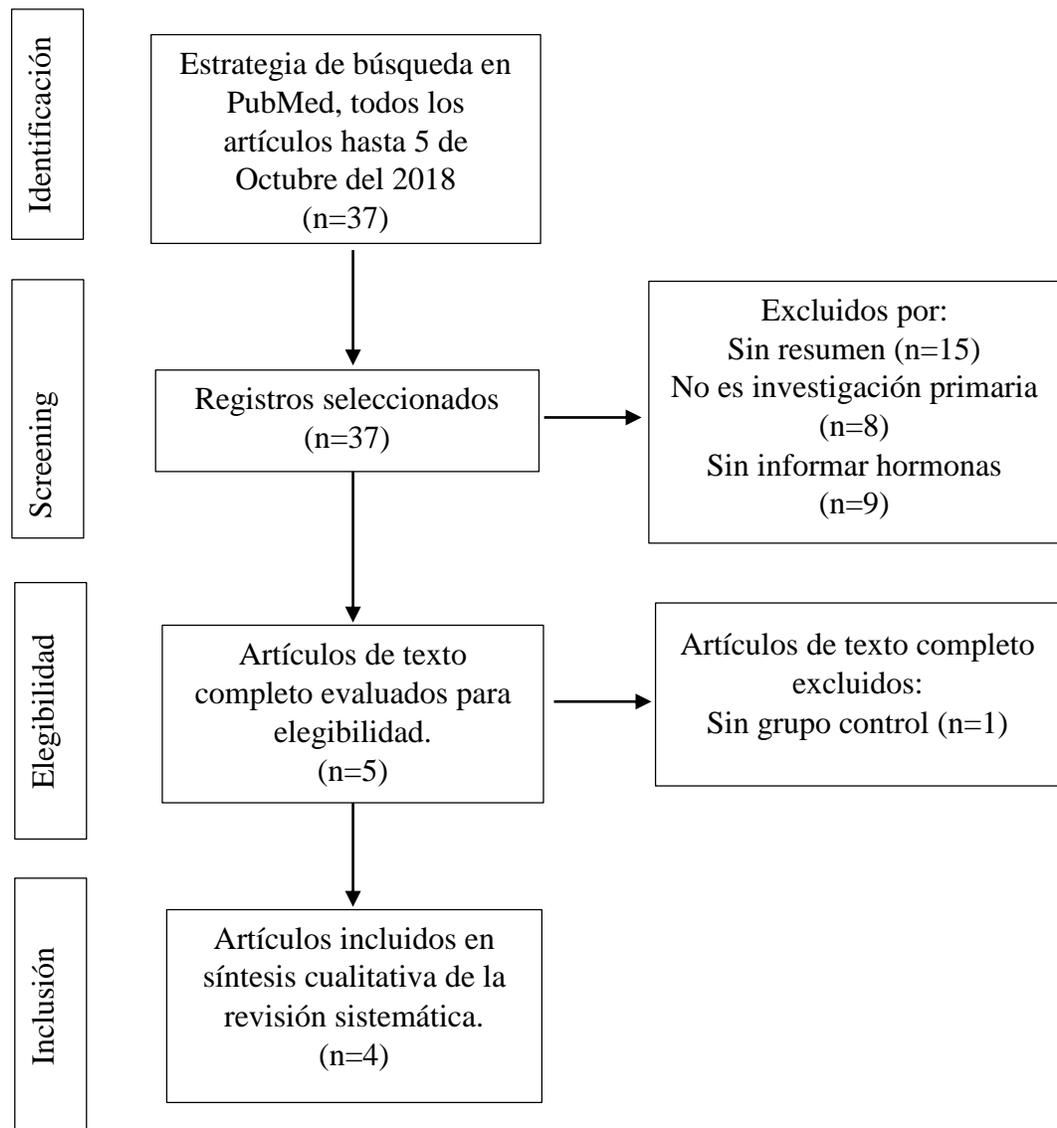
#### **4.4 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS**

Evalúamos la calidad de los artículos (3 evaluadores) utilizando los lineamientos para el Fortalecimiento del Informe de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) (von Elm, et al., 2014) (Anexo 1). La declaración STROBE consiste en una lista de verificación de 22 ítems en todas las secciones de los artículos. Para el cumplimiento de cada ítem utilizamos la siguiente categorización: “no logrado” (puntaje 0), “parcialmente logrado” (puntaje 1) y “logrado” (puntaje 2). La concordancia entre los evaluadores fue evaluada por análisis Kappa. Las diferencias fueron definidas por consenso.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 POCOS ESTUDIOS EVALÚAN LA RELACIÓN ENTRE MENOPAUSIA, HORMONAS ESTEROIDALES Y SÍNDROME DE BOCA URENTE.**

Identificamos 37 artículos (Apéndice 1), de los cuales excluimos 32 que no cumplieron los criterios de elegibilidad (Apéndice 2). Obtuvimos 5 estudios para revisión a texto completo. De ellos excluimos 1 artículo por la imposibilidad de construir los grupos de interés (casos versus controles). Recuperamos 4 artículos (Apéndice 3) que cumplieron con los criterios de inclusión (das Neves de Araujo Lima, et al., 2016; Dias Fernandes, et al., 2009; Gao, et al., 2009; Kim, et al., 2012). La Figura 1 muestra el flujograma PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).



**FIGURA 1.** DIAGRAMA DE FLUJO MOSTRANDO LAS FASES DE ESTA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA, SEGÚN FORMATO PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

La descripción de los artículos es informada en la Tabla 1. Los cuatro artículos publicados entre los años 2009-2016, cuyas investigaciones se realizaron en Brasil, China y Corea del Sur, utilizaron muestras por conveniencia. El tamaño de las cohortes varió entre 29 y 163 sujetos. Los grupos de contraste presentaron una gran variabilidad. Por ejemplo, en varios grupos no fue posible determinar el estatus de menopausia. Adicionalmente, algunos grupos de contraste incluyeron hombres. La definición de SBU fue uniforme, correspondiendo en todos los artículos al síndrome de boca urente propiamente tal o primario. El sustrato principal para la evaluación hormonal fue la saliva, con medidas de cuantificación no uniformes. Para fines de nuestra pregunta, destacamos que sólo un artículo informó niveles hormonales en mujeres menopáusicas con y SBU (Tabla 1).

**TABLA 1.** POCOS ARTICULOS CON UNA GRAN VARIABILIDAD EVALUAN LA ASOCIACIÓN ENTRE MENOPAUSIA, HORMONAS ESTEROIDALES Y SÍNDROME DE BOCA URENTE.

<b>Estudio</b>	<b>Casos vs. Controles</b>	<b>Marcador</b>	<b>Contraste</b>	<b>Test</b>	<b>Valor-p</b>
das Neves de Araujo Lima, et al., 2016. Brasil 4 citaciones	SBU (n=53) vs. ardor bucal (n=79)	Menopausia (estatus)	31/53 vs. 41/79	Chi-cuadrado	0,76
	SBU (n=64) vs. ardor bucal (n=99)	DHEA (µg/mL, suero) <sup>▲•</sup>	0,25±0,09 vs. 0,98±0,10	ANOVA	0,003*
Dias Fernandes, et al., 2009. Brasil 33 citaciones	SBU (n=30) vs. sanas (n=30)	DHEA (nmol/L, salival) <sup>•</sup> en la mañana	1,37 (0,66-1,89) vs. 1,90 (1,39-3,06)	Mann-Whitney	0,003*
	SBU (n=30) vs. sanas (n=30)	DHEA (nmol/L, salival) <sup>•</sup> en la noche	0,96 (0,37-1,50) vs. 1,08 (0,39-1,74)	Mann-Whitney	0,620
Gao, et al., 2009. China 35 citaciones	SBU menopáusicas (n=47) vs. SBU no menopáusicas (n=19)	Menopausia (estatus)	47/66 vs. 19/66	Chi-cuadrado	0,002*
	SBU (n=80) vs. sanos (n=82)	FSH (MIU/mL, suero) <sup>▲•</sup>	64,41±29,22 vs. 30,81±13,84	t de Student	<0.05*
	SBU (n=80) vs. sanos (n=82)	Estradiol (pg/mL, suero) <sup>▲•</sup>	25,48±12,70 vs. 56,16 ±24,31	t de Student	<0.05*

**TABLA 1.** POCOS ARTICULOS CON UNA GRAN VARIABILIDAD EVALUAN LA ASOCIACIÓN ENTRE MENOPAUSIA, HORMONAS ESTEROIDALES Y SÍNDROME DE BOCA URENTE. (CONTINUACIÓN)

Kim, et al., 2012. Corea del Sur 97 citaciones	SBU menopáusicas (14) vs. menopáusicas (15)	17 $\beta$ -estradiol (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva no estimulada)	2,29±0,42 vs. 2,01± 1,04	Mann-Whitney	0,064
		17 $\beta$ -estradiol (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva estimulada)	3,22±0,94 vs. 2,45± 0,62	Mann-Whitney	0,014*
		Progesterona (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva no estimulada)	55,40±29,90 vs. 38,30±13,40	Mann-Whitney	0,154
		Progesterona (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva estimulada)	39,20±11,60 vs. 37,90±9,90	Mann-Whitney	0,943
		DHEA (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva no estimulada)	102,60±43,80 vs. 70,10±39,80	Mann-Whitney	0,077
		DHEA (pg/mL <sup>-1</sup> , saliva no estimulada)	75,20±52,80 vs. 65,80±37,20	Mann-Whitney	0,981

▲Los grupos de contraste incluyen hombres. •No es posible identificar el estado de menopausia.

±Desviación estándar. ( ) Percentiles 25 y 75. \* Valor p estadísticamente significativo.

Las investigaciones informaron 5 marcadores biológicos endocrinos: menopausia, DHEA, estradiol, FSH y progesterona. La función de cada una de ellas y las conclusiones de los estudios son presentadas en la Tabla 2.

**TABLA 2. FUNCIONES DE LOS MARCADORES ENDOCRINOS Y PRINCIPAL CONCLUSIÓN DE LAS INVESTIGACIONES.**

<b>Marcador</b>	<b>Definición</b>	<b>Autores</b>	<b>Conclusiones</b>
Menopausia	Cese de la menstruación por 12 meses consecutivos en mujeres entre 45 y 55 años. Con lo que finaliza la etapa reproductiva (Dutt, et al., 2013).	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	No hubo diferencia estadísticamente significativa con este estatus entre casos y controles.
		Dias Fernandes, et al., 2009.	No informa.
		Gao, et al., 2009.	Diferencia estadísticamente significativa con este estatus en pacientes con SBU y control.
		Kim, et al., 2012.	Estatus positivo.

**TABLA 2. FUNCIONES DE LOS MARCADORES ENDOCRINOS Y PRINCIPAL CONCLUSIÓN DE LAS INVESTIGACIONES. (CONTINUACIÓN)**

DHEA	Secretada por la glándula suprarrenal. Prohormona, que puede convertirse en estrógeno por aromatización (Wierman, 2007).	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	Niveles bajos en pacientes con SBU estadísticamente significativo, sugieren posible correlación de esta deficiencia con el desarrollo de SBU.
		Dias Fernandes, et al., 2009.	Niveles bajos en pacientes con SBU estadísticamente significativo en muestra salival matutina, se sugiere por adaptación al dolor crónico.
		Gao, et al., 2009.	No informa.
		Kim, et al., 2012.	Niveles altos en pacientes con SBU menopáusicas en flujo salival estimulado y no estimulado, pero no significativo.

**TABLA 2. FUNCIONES DE LOS MARCADORES ENDOCRINOS Y PRINCIPAL CONCLUSIÓN DE LAS INVESTIGACIONES. (CONTINUACIÓN)**

FSH	Secretada por la hipófisis anterior. Hormona folículo estimulante que induce y controla la gametogénesis (Wierman, 2007).	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	No informa.
		Dias Fernandes, et al., 2009.	No informa.
		Gao, et al., 2009.	Niveles altos en pacientes con SBU y menopáusicas estadísticamente significativos.
		Kim, et al., 2012.	No informa.
Estradiol	Secretado por los ovarios. Hormona sexual que participa en la estimulación de proliferación del endometrio (Barbieri, 2014).	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	No informa.
		Dias Fernandes, et al., 2009.	No informa.
		Gao, et al., 2009.	Niveles bajos en pacientes con SBU y menopáusicas estadísticamente significativos.
		Kim, et al., 2012.	Niveles altos en pacientes con SBU menopáusicas en flujo salival estimulado estadísticamente significativo.

**TABLA 2. FUNCIONES DE LOS MARCADORES ENDOCRINOS Y PRINCIPAL CONCLUSIÓN DE LAS INVESTIGACIONES. (CONTINUACIÓN)**

Progesterona	Secretado por el cuerpo lúteo y la placenta. Esteroide sexual esencial para el embarazo y la lactancia (Young & Lessey, 2010).	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	No informa.
		Dias Fernandes, et al., 2009.	No informa.
		Gao, et al., 2009.	No informa.
		Kim, et al., 2012.	Niveles altos en pacientes con SBU menopáusicas en flujo salival estimulado y no estimulado, pero no significativo.

## **5.2 LAS INVESTIGACIONES NO SE REFIEREN AL CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA, LIMITACIONES Y FUENTES DE SESGOS.**

En la evaluación, la concordancia entre los investigadores fue de 81,8% que está clasificado como casi perfecto. Las diferencias se resolvieron por consenso. De acuerdo al análisis STROBE (von Elm, et al., 2014), en promedio los estudios informan logrado 9 de los 22 criterios de calidad evaluados (Figura 2). Los vacíos de información los

identificamos en describir el diseño de estudio, sesgos y el tamaño muestral, siendo todos parte de la metodología.

SECCIÓN	ESTUDIO			
	Das Neves, et al., 2016	Dias Fernandes, et al., 2009	Gao, et al., 2009	Kim, et al., 2012
Título /Resumen	Logrado	Logrado	Logrado	Parcialmente logrado
Introducción	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado
Métodos	Parcialmente logrado	No logrado	Parcialmente logrado	Parcialmente logrado
	Logrado	Logrado	Parcialmente logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	No logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	No logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	No logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	No logrado	Logrado
Resultados	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado
Otros Análisis	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado
Discusión	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado
	Logrado	Logrado	No logrado	Logrado
Otra información	Logrado	Logrado	Logrado	Logrado

	Logrado
	Parcialmente logrado
	No logrado

FIGURA 2. LOS ARTÍCULOS CUMPLEN PARCIALMENTE CON LOS CRITERIOS STROBE.

El color más intenso indica el cumplimiento total de los criterios evaluados. Para más detalles sobre la forma de evaluación visitar el sitio: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>.

---

## 6. DISCUSIÓN

El 90% de las mujeres que presentan SBU son mujeres perimenopáusicas, con un estreno de la sintomatología entre los 3 años previos o 12 años posteriores al inicio de la menopausia (Kamala, et al., 2016). Durante la menopausia ocurren drásticos cambios en las hormonas circulantes (Dutt, et al., 2013). Recientemente se ha propuesto que la disminución de estradiol, progesterona y andrógenos ováricos y adrenales afectan la síntesis de neuroesteroides protectores de estructuras nerviosas centrales y periféricas. La carencia de neuroesteroides podría ser responsable del fenotipo neuropático reportado en el síndrome (Jaaskelainen & Woda, 2017). Con el fin de identificar la evidencia que sostiene una asociación entre el SBU, el estatus de menopausia y sus hormonas realizamos una revisión sistemática.

En esta investigación seleccionamos 4 estudios. El 50% de ellos realizaron análisis estadístico entre menopausia y el síndrome. Entre las hormonas esteroidales destaca la DHEA que fue estudiada en el 75% de los artículos, DHEA es de particular interés porque provee neuroprotección (Jaaskelainen & Woda, 2017). Los artículos reportaron valores estadísticamente significativos en la asociación DHEA-SBU, sin embargo en los grupos de estudio eran heterogéneos en cuanto al sexo de los participantes y estatus de menopausia. Estradiol fue otra de las hormonas estudiadas, en que se encontró diferencias significativas en población menopáusica con y sin síndrome, encontrándose en mayor concentración en el flujo salival estimulado de pacientes con este diagnóstico; además esta hormona destaca como partícipe en la cascada de daño neuropático (Jaaskelainen & Woda, 2017). Se ha documentado que existen receptores para esta hormona en la mucosa oral, glándulas salivales y en el complejo trigeminal; además que cuando está en baja concentración, acompañado de FSH alta, las pacientes relatan mayor ardor bucal (Klasser, et al., 2016).

El SBU ha sido ampliamente estudiado. En la actualidad se propone una etiología neuropática para este síndrome. Apoyado en que los cambios menopaúsicos repentinos y adicionalmente estados de ansiedad y/o depresión generan una alteración en la fisiología adrenal, lo que afecta la síntesis de esteroides neuroprotectores; al disminuir estos últimos se produce también una reducción en las capacidades protectoras y regenerativas afectando a fibras pequeñas A- $\delta$  (delta) y neuronas dopaminérgicas (Jaaskelainen, 2018; Klasser, et al., 2016). La arista relacionada al sistema endocrino, específicamente a las hormonas esteroidales femeninas en el estatus de menopausia ha sido poco analizada. Esto puede reflejarse en la baja cantidad de artículos que rescatamos. En este trabajo presentamos 4 hormonas esteroidales femeninas estudiadas en pacientes con este síndrome, de ellas sólo 1 podría estar involucrada según la evidencia disponible, esta hormona corresponde al estradiol, la cual, en uno de los estudios (Kim, et al., 2012), obtuvo un valor estadísticamente significativo (valor  $p=0,014$ ), en que además los grupos de estudio fueron mujeres menopaúsicas con y sin el síndrome.

Los artículos que seleccionamos presentaron evidentes limitaciones al ser evaluados. Para valorar los artículos rescatados, que son de tipo observacional, utilizamos la declaración de STROBE. Esta declaración permite al investigador mejorar la comunicación de su trabajo y al lector la evaluación crítica del artículo (von Elm, et al., 2014). Identificamos que ninguno de los artículos cumplió con explicar el cómo determinaron el tamaño muestral, describir cómo afrontar posibles sesgos y solo uno presentó al inicio los elementos claves del diseño del estudio. En general los artículos obtuvieron una baja calificación STROBE, sólo 2 de ellos superaron el 60% del puntaje posible. De modo general, cualquier vacío de información impacta negativamente en la credibilidad en los resultados (von Elm, et al., 2014). El no informar cómo se calculó el tamaño de la muestra, otorga poca confiabilidad a la precisión y diferencias biológicas declaradas (Rodríguez Del Aguila & Gonzalez-Ramirez, 2014).

Nuestra revisión presenta limitaciones en relación a los factores biológicos incluidos. Nuestros resultados se limitan sólo al sistema endocrino, específicamente a las hormonas esteroidales femeninas durante el estatus de menopausia; sin embargo hay evidencia de otros factores biológicos que participan de la etiopatogenia del SBU, en conjunción con los niveles hormonales. Como por ejemplo, estados psicológicos de ansiedad y/o depresión (Jaaskelainen & Woda, 2017). Nuevas revisiones podrían evaluar otros factores biológicos.

## **7. CONCLUSIÓN**

Los estudios analizados nos llevan a concluir que existe una reducida evidencia, tanto en número como en calidad, para sostener que hay una asociación entre el SBU, menopausia y niveles hormonales. Considerando que empíricamente el paciente con SBU presenta varias de las características que los estudios evaluaron, sugerimos la conducción de nuevos estudios clínicos que superen las deficiencias de los reportes publicados.

## 8. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El síndrome de boca urente no posee una etiología definida a pesar de ser mayormente reportado en pacientes menopáusicas, sin embargo, se desconoce la asociación entre estos factores y la participación de las hormonas esteroidales femeninas.

**OBJETIVO:** Conocer la asociación entre el estatus de menopausia, la variación de hormonas esteroidales femeninas y el síndrome de boca urente. **MATERIALES Y**

**METODOS:** Realizamos una revisión sistemática de la literatura en la base de datos PubMed con una fecha límite hasta el 5 de octubre de 2018, usamos la declaración PRISMA para su realización. Sólo incluimos artículos de investigación primaria, en inglés y realizados en humanos. Estos debían declarar pacientes con y sin síndrome de boca urente que reportaron el estado de menopausia y/o al menos una hormona esteroideal. Realizamos una evaluación de calidad de los artículos usando los lineamientos de la declaración STROBE. **RESULTADOS:** Se incluyeron cuatro estudios observacionales en la síntesis cualitativa de la evidencia. Identificamos las hormonas estudiadas en los artículos. El análisis de la variación hormonal fue heterogénea en cuanto a tipo de muestra, unidades de medida y pacientes participantes. En la evaluación de calidad la mitad de los artículos no superó el 60% del puntaje máximo. **CONCLUSIONES:** Existe reducida evidencia para responder nuestra pregunta de investigación por lo cual se necesitan nuevos estudios de casos y control para poder asociar estas variables.

**PALABRAS CLAVES:** Revisión sistemática, Síndrome de boca urente, menopausia, hormonas esteroidales femeninas, DHEA, FSH, progesterona, estradiol.

## 9. REFERENCIAS

- American Family Physician; Information from your family doctor. Burning mouth syndrome. (2002). *Am Fam Physician*, 65(4), 622.
- Barbieri, R. L. (2014). The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol*, 1154, 145-169. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8\_7.
- Bartkiw, T. P., & Pynn, B. R. (1994). Burning mouth syndrome: an overlooked condition in the geriatric population. Although the health profession has known about BMS for many years, diagnosis and treatment are still difficult. *Geriatr Nurs*, 15(5), 241-245.
- Basker, R. M., Sturdee, D. W., & Davenport, J. C. (1978). Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J*, 145(1), 9-16.
- Ben Aryeh, H., Gottlieb, I., Ish-Shalom, S., David, A., Szargel, H., & Laufer, D. (1996). Oral complaints related to menopause. *Maturitas*, 24(3), 185-189.
- Brignardello-Petersen, R., Carrasco-Labra, A., Booth, H. A., Glick, M., Guyatt, G. H., Azarpazhooh, A., & Agoritsas, T. (2014). A practical approach to evidence-based dentistry: How to search for evidence to inform clinical decisions. *J Am Dent Assoc*, 145(12), 1262-1267. doi: 10.14219/jada.2014.113.
- das Neves de Araujo Lima, E., Barbosa, N. G., Dos Santos, A. C., AraujoMouraLemos, T. M., de Souza, C. M., Trevilatto, P. C., de Medeiros, A. M. (2016). Comparative Analysis of Psychological, Hormonal, and Genetic Factors Between Burning Mouth

Syndrome and Secondary Oral Burning. *Pain Med*, 17(9), 1602-1611. doi: 10.1093/pm/pnv087.

Dentistry Today; Yet another oral health conundrum burning mouth syndrome. (2013). *Dent Today*, 32(12), 36.

Dias Fernandes, C. S., Salum, F. G., Bandeira, D., Pawlowski, J., Luz, C., & Cherubini, K. (2009). Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108(4), 537-543. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.06.022.

Dutt, P., Chaudhary, S., & Kumar, P. (2013). Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res*, 3(3), 320-323. doi: 10.4103/2141-9248.117926.

Eguia Del Valle, A., Aguirre-Urizar, J. M., Martinez-Conde, R., Echebarria-Goikouria, M. A., & Sagasta-Pujana, O. (2003). Burning mouth syndrome in the Basque Country: a preliminary study of 30 cases. *Med Oral*, 8(2), 84-90.

Eliav, E., & Nasri-Heir, C. (2009). Critical commentary 2: steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*, 23(3), 214-215; discussion 219-220.

Forabosco, A., Criscuolo, M., Coukos, G., Uccelli, E., Weinstein, R., Spinato, S., Volpe, A. (1992). Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73(5), 570-574.

Gao, J., Chen, L., Zhou, J., & Peng, J. (2009). A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*, 38(1), 24-28. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x.

- Graham, R. M., Macleod, S. P., & Hamilton, M. P. (1996). Burning mouth syndrome. *Br Dent J*, *180*(11), 407.
- Grushka, M. (1987a). Burning mouth syndrome: pain disorder remains difficult to treat. *Ont Dent*, *64*(2), 26-30.
- Grushka, M. (1987b). Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, *63*(1), 30-36.
- Grushka, M., & Ching, V. (2005). Preliminary exploration of burning mouth and burning feet: Is there a common etiology? *Pain Res Manag*, *10*(3), 166-167.
- Grushka, M., Epstein, J. B., & Gorsky, M. (2002). Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician*, *65*(4), 615-620.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, *38*(1), 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Hoga, L., Rodolpho, J., Goncalves, B., & Quirino, B. (2015). Women's experience of menopause: a systematic review of qualitative evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*, *13*(8), 250-337. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1948.
- Honour, J. W. (2018). Biochemistry of the menopause. *Ann Clin Biochem*, *55*(1), 18-33. doi: 10.1177/0004563217739930.
- Jaaskelainen, S. K. (2018). Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain*, *159*(3), 610-613. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001090.
- Jaaskelainen, S. K., & Woda, A. (2017). Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*, *37*(7), 627-647. doi: 10.1177/0333102417694883.

- Javali, M. A. (2013). Burning mouth syndrome: an enigmatic disorder. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 11(42), 175-178.
- Kamala, K. A., Sankethguddad, S., Sujith, S. G., & Tantradi, P. (2016). Burning Mouth Syndrome. *Indian J Palliat Care*, 22(1), 74-79. doi: 10.4103/0973-1075.173942.
- Kim, H. I., Kim, Y. Y., Chang, J. Y., Ko, J. Y., & Kho, H. S. (2012). Salivary cortisol, 17beta-estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and alpha-amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 18(6), 613-620. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01937.x.
- Kim, Y., Kim, H. I., & Kho, H. S. (2014). Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: a case-control study. *Headache*, 54(5), 888-898. doi: 10.1111/head.12338.
- Klasser, G. D., Grushka, M., & Su, N. (2016). Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 28(3), 381-396. doi: 10.1016/j.coms.2016.03.005.
- Labrie, F., Martel, C., Belanger, A., & Pelletier, G. (2017). Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 168, 9-18. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.007.
- Lancet; Patients with burning mouths. (1978). *Lancet*, 2(8088), 511.
- Langer, A. (1979). Prosthodontic failures in patients with systemic disorders. *J Oral Rehabil*, 6(1), 13-19.
- Liu, Y. F., & Kim, Y. (2018). Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *24(3)*, 325-334. doi: 10.1111/odi.12660.

- Marino, R., Capaccio, P., Pignataro, L., & Spadari, F. (2009). Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis*, *15*(4), 255-258. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01515.x.
- McKenzie, J. E., Beller, E. M., & Forbes, A. B. (2016). Introduction to systematic reviews and meta-analysis. *Respirology*, *21*(4), 626-637. doi: 10.1111/resp.12783.
- McMillan, R., Forssell, H., Buchanan, J. A., Glenny, A. M., Weldon, J. C., & Zakrzewska, J. M. (2016). Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*, Cd002779. doi: 10.1002/14651858.CD002779.pub3.
- Meurman, J. H., Tarkkila, L., & Tiitinen, A. (2009). The menopause and oral health. *Maturitas*, *63*(1), 56-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.009.
- Muzyka, B. C. (2000). Diagnosis and treatment of burning mouth syndrome. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, *12*(6), 568.
- Nasri-Heir, C., Zagury, J. G., Thomas, D., & Ananthan, S. (2015). Burning mouth syndrome: Current concepts. *J Indian Prosthodont Soc*, *15*(4), 300-307. doi: 10.4103/0972-4052.171823.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, *5*(1), 210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- Palin, S. L., Kumar, S., Barnett, A. H., & Sturdee, D. W. (2005). A burning mouth associated with the use of hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc*, *11*(1), 38.
- Perier, J. M., & Boucher, Y. (2018). History of burning mouth syndrome (1800-1950): A review. doi: 10.1111/odi.12860.

- Petruzzi, M., De Benedittis, M., Pastore, L., & Serpico, R. (2007). Vulvostomatodynia. *Maturitas*, 58(1), 102-106. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.05.003.
- Pisanty, S., Rafaely, B., & Polishuk, W. (1975). The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 40(3), 346-353.
- Rodriguez Del Aguila, M., & Gonzalez-Ramirez, A. (2014). Sample size calculation. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42(5), 485-492. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.008.
- Rousseau, M. E., & Gottlieb, S. F. (2004). Pain at midlife. *J Midwifery Womens Health*, 49(6), 529-538. doi: 10.1016/j.jmwh.2004.08.026.
- Rutkowski, K., Sowa, P., Rutkowska-Talipska, J., Kurylczyn-Moskal, A., & Rutkowski, R. (2014). Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs*, 74(11), 1195-1207. doi: 10.1007/s40265-014-0259-8.
- Scala, A., Checchi, L., Montevecchi, M., Marini, I., & Giamberardino, M. A. (2003). Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(4), 275-291.
- Sessle, B. J. (2009). Stomatodynia-burning issues. *J Orofac Pain*, 23(3), 197.
- Silvestre, F. J., Silvestre-Rangil, J., & Lopez-Jornet, P. (2015). Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol*, 60(10), 457-463.
- Speciali, J. G., & Stuginski-Barbosa, J. (2008). Burning mouth syndrome. *Curr Pain Headache Rep*, 12(4), 279-284.
- Stamatiades, G. A., Carroll, R. S., & Kaiser, U. B. (2018). GnRH - a key regulator of FSH. *Endocrinology*. doi: 10.1210/en.2018-00889.

- Tarkkila, L., Linna, M., Tiitinen, A., Lindqvist, C., & Meurman, J. H. (2001). Oral symptoms at menopause--the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92(3), 276-280. doi: 10.1067/moe.2001.117452.
- Torgerson, R. R. (2010). Burning mouth syndrome. *Dermatol Ther*, 23(3), 291-298. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01325.x.
- Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*, 135(11), 507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gotsche, P. C., & Vandembroucke, J. P. (2014). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*, 12(12), 1495-1499. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
- Wardrop, R. W., Hailes, J., Burger, H., & Reade, P. C. (1989). Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67(5), 535-540.
- Wierman, M. E. (2007). Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ*, 31(1), 26-33. doi: 10.1152/advan.00086.2006.
- Woda, A., Dao, T., & Gremeau-Richard, C. (2009). Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*, 23(3), 202-210.
- Young, S. L., & Lessey, B. A. (2010). Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*, 28(1), 5-16. doi: 10.1055/s-0029-1242988
- Zachariasen, R. D. (1993). Oral manifestations of menopause. *Compendium*, 14(12), 1584, 1586-1591; quiz 1592.

Zakrzewska, J. M. (2009). Critical commentary 1: steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*, 23(3), 211-213; discussion 219-220.

Zakrzewska, J., & Buchanan, J. A. (2016). Burning mouth syndrome. *BMJ Clin Evid*, 2016.

## 10. APÉNDICES

### APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE.

NÚMERO	AUTORES	TÍTULO	AÑO	REVISTA
1	Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS.	Relationships between oral MUC1 expression and salivary hormones in burning mouth syndrome.	2017	Archives of Oral Biology
2	das Neves de Araújo Lima E, Barbosa NG, Dos Santos AC, AraújoMouraLemos TM, de Souza CM, Trevilatto PC, da Silveira EJ, de Medeiros AM.	Comparative Analysis of Psychological, Hormonal, and Genetic Factors Between Burning Mouth Syndrome and Secondary Oral Burning.	2016	Pain Medicine
3	Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P.	Burning mouth syndrome: a review and update.	2015	Neurology Journal
4	Kim Y, Kim HI, Kho HS.	Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: a case-control study.	2014	Headache
5	[No authors listed]	Yet another oral health conundrum burning mouth syndrome.	2013	Dentistry Today

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

6	Kim HI, Kim YY, Chang JY, Ko JY, Kho HS.	Salivary cortisol, 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and $\alpha$ -amylase in patients with burning mouth syndrome.	2012	Oral Diseases
7	Torgerson RR.	Burning mouth syndrome.	2010	Dermatologic therapy
8	Dias Fernandes CS, Salum FG, Bandeira D, Pawlowski J, Luz C, Cherubini K.	Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study.	2009	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and endodontics
9	Eliav E, Nasri-Heir C.	Critical commentary 2: steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome).	2009	Journal of Oral & Facial Pain
10	Zakrzewska JM.	Critical commentary 1: steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome).	2009	Journal of Oral & Facial Pain
11	Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C.	Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome).	2009	Journal of Oral & Facial Pain
12	Sessle BJ.	Stomatodynia-burning issues.	2009	Journal of Oral & Facial Pain

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

13	Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A.	The menopause and oral health.	2009	Maturitas
14	Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F.	Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity.	2009	Oral Diseases
15	Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J.	A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome.	2009	Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology
16	Speciali JG, Stuginski-Barbosa J.	Burning mouth syndrome.	2008	Current pain and headache reports
17	Petruzzi M, De Benedittis M, Pastore L, Serpico R.	Vulvostomatodynia.	2007	Maturitas
18	Grushka M, Ching V.	Preliminary exploration of burning mouth and burning feet: Is there a common etiology?	2005	Pain research & management

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

19	Palin SL, Kumar S, Barnett AH, Sturdee DW.	A burning mouth associated with the use of hormone replacement therapy.	2005	The journal of the British Menopause Society
20	Rousseau ME, Gottlieb SF.	Pain at midlife.	2004	Journal of midwifery & women's health
21	Eguia Del Valle A, Aguirre-Urizar JM, Martinez-Conde R, Echebarria-Goikouria MA, Sagasta-Pujana O.	Burning mouth syndrome in the Basque Country: a preliminary study of 30 cases.	2003	Medicina oral : órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal
22	[No authors listed]	Information from your family doctor. Burning mouth syndrome.	2002	American family physician
23	Grushka M, Epstein JB, Gorsky M.	Burning mouth syndrome.	2002	American family physician
24	Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH.	Oral symptoms at menopause-- the role of hormone replacement therapy.	2001	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and endodontics

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

25	Muzyka BC.	Diagnosis and treatment of burning mouth syndrome.	2000	Practical periodontics and aesthetic dentistry : PPAD
26	Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D.	Oral complaints related to menopause.	1996	Maturitas
27	Graham RM, Macleod SP, Hamilton MP.	Burning mouth syndrome.	1996	British dental journal
28	Bartkiw TP, Pynn BR.	Burning mouth syndrome: an overlooked condition in the geriatric population. Although the health profession has known about BMS for many years, diagnosis and treatment are still difficult.	1994	Geriatric nursing (New York, N.Y.)
29	Zachariasen RD.	Oral manifestations of menopause.	1993	Compendium (Newtown, Pa.)

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

30	Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, Botticelli A, Volpe A.	Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort.	1992	Oral surgery, oral medicine, and oral pathology
31	Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC.	Oral discomfort at menopause.	1989	Oral surgery, oral medicine, and oral pathology
32	Grushka M.	Burning mouth syndrome: pain disorder remains difficult to treat.	1987	Ontario dentist
33	Grushka M.	Clinical features of burning mouth syndrome.	1987	Oral surgery, oral medicine, and oral pathology
34	Langer A.	Prosthetic failures in patients with systemic disorders.	1979	Journal of oral rehabilitation
35	[No authors listed]	Patients with burning mouths.	1978	Lancet (London, England)

**APÉNDICE 1. TOTAL DE ARTÍCULOS OBTENIDOS DE LA BASE DE DATOS DE MEDLINE. (CONTINUACIÓN)**

36	Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC.	Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes.	1978	British dental journal
37	Pisanty S, Rafaely B, Polishuk W.	The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women.	1975	Oral surgery, oral medicine, and oral pathology

**APÉNDICE 2. MUESTRA AUTOR Y RAZÓN DE EXCLUSIÓN DE CADA UNO DE LOS ARTÍCULOS EXCLUIDOS.**

AUTOR	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
<p>(Bartkiw and Pynn (1994); Basker, Sturdee, and Davenport (1978); Eliav and Nasri-Heir (2009); Graham, Macleod, and Hamilton (1996); Grushka (1987a); Grushka and Ching (2005); "Information from your family doctor. Burning mouth syndrome" 2002); Langer (1979); Muzyka (2000); Palin, Kumar, Barnett, and Sturdee (2005); "Patients with burning mouths" 1978); Sessle (2009); Torgerson (2010); "Yet another oral health conundrum burning mouth syndrome" 2013); J. M. Zakrzewska (2009))</p>	<p>Sin resumen.</p>
<p>(Grushka, Epstein, and Gorsky (2002); Meurman, et al. (2009); Petruzzi, De Benedittis, Pastore, and Serpico (2007); Rousseau and Gottlieb (2004); Silvestre, Silvestre-Rangil, and Lopez-Jornet (2015); Speciali and Stuginski-Barbosa (2008); Woda, Dao, and Gremeau-Richard (2009); Zachariasen (1993))</p>	<p>No es investigación primaria.</p>
<p>(Ben Aryeh, et al. (1996); Eguia Del Valle, Aguirre-Urizar, Martinez-Conde, Echebarria-Goikouria, and Sagasta-Pujana (2003); Forabosco, et al. (1992); Grushka (1987b); Y. Kim, Kim, and Kho (2014); Marino, Capaccio, Pignataro, and Spadari (2009); Pisanty, Rafaely, and Polishuk (1975); Tarkkila, Linna, Tiitinen, Lindqvist, and Meurman (2001); Wardrop, Hailes, Burger, and Reade (1989))</p>	<p>Sin informar hormonas esteroidales femeninas o utiliza un término poco claro para síndrome de boca urente.</p>

**APÉNDICE 3. RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA SÍNTESIS CUALITATIVA.**

Autor:	das Neves de Araujo Lima, et al., 2016.	Revista de procedencia:	Pain Medicine.
Objetivo:	Evaluar la asociación entre factores hormonales, genéticos y psicológicos con el desarrollo del síndrome de boca urente y quemazón oral secundario en orden de proveer una mejor caracterización y clasificación de estas condiciones.		
Tipo de muestra:	Suero	Unidad de medida:	µg/mL
Tamaño de muestra:	SBU (n=64) Ardor bucal (n=99)	Criterios de inclusión:	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mayor de 18 años.</li> <li>-Con síntomas que no exceden periodos de 6 meses.</li> <li>-Haber completado apropiadamente los inventarios para los análisis psicológicos.</li> <li>-Haber realizado todas las pruebas requeridas.</li> <li>-Haber realizado la sialometría y la colección de material genético para el análisis.</li> <li>-Haber tenido seguimiento hasta el final de la investigación.</li> </ul>

**APÉNDICE 3. RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA SÍNTESIS CUALITATIVA. (CONTINUACIÓN)**

Resultados principales:	-El análisis hormonal reveló que los niveles de DHEA están bajo el rango normal en el grupo BMS 0,25 µg/mL, el cual fue significativamente asociado con la ocurrencia de la enfermedad (p= 0,003).		
Autor:	Dias Fernandes, et al., 2009.	Revista de procedencia:	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and endodontics
Objetivo:	Evaluar los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) salival, la tasa de flujo salival, la depresión y la desesperanza en pacientes con la queja de ardor en la boca (BM).		
Tipo de muestra:	Salival	Unidad de medida:	nmol/L
Tamaño de muestra:	SBU (n=30) Sanas (n=30)	Criterios de inclusión:	-30 pacientes femeninas con queja de quemazón oral, comezón o dolor.  -30 pacientes femeninas control sin quejas orales.  -Grupo BM= pacientes con reporte de sensación de quemazón, dolor, y/o comezón en la mucosa oral por al menos 6 meses anteriores, sin evidencia de cambios en la examinación clínica o anormalidades en el laboratorio.

**APÉNDICE 3. RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA SÍNTESIS CUALITATIVA. (CONTINUACIÓN)**

Resultados principales:	<p>-Disgeusia y xerostomía fueron significativamente más altos en el grupo BM.</p> <p>-Los pacientes BM mostraron un flujo salival significativamente más bajo, ambos bajo estimulación (<math>p= 0,001</math>) y en reposo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>-Diferencias significativas entre los grupos no se encontraron en depresión y desesperanza.</p> <p>-El grupo BM reveló un nivel significativamente bajo de DHEA salival en las muestras de la mañana (<math>p= 0,003</math>).</p>		
Autor:	Gao, et al., 2009.	Revista de procedencia:	Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology
Objetivo:	Evaluar y analizar los factores de riesgo para el SBU.		
Tipo de muestra:	Suero	Unidad de medida:	MIU/mL
Tamaño de muestra:	SBU (n=80) Sanos (n=82)	Criterios de inclusión:	<p>-Pacientes que tenían queja de dolor quemante en la boca.</p> <p>-Pacientes que pudieran tener otros síntomas subjetivos: xerostomía, parestesia oral y disturbio del sabor.</p>

**APÉNDICE 3. RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA SÍNTESIS CUALITATIVA. (CONTINUACIÓN)**

			<p>-Ausencia visible de lesiones orales fue verificada en cada caso.</p> <p>-Ausencia de evidencia de etiología específica para quemazón oral como: neuralgia trigeminal, diabetes, deficiencia nutricional, enfermedad inmune y enfermedad del tejido conectivo.</p>
<p>Resultados principales:</p>	<p>-No hubo diferencias estadísticas entre grupo SBU y control con respecto al análisis sanguíneo, incluyendo el conteo de glóbulos rojos y blancos, hemoglobina y plaquetas.</p> <p>- Entre mujeres menopaúsicas y postmenopáusicas con SBU, la FSH tuvo un nivel significativamente alto, pero el nivel de estradiol fue significativamente bajo.</p> <p>- El grupo SBU reportó eventos de vida adversos más frecuentemente que el grupo control.</p> <p>- Pacientes con SBU exhiben significativamente síntomas de somatización, y puntajes de ansiedad, depresión en pacientes con SBU fueron más altos que el grupo control (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>- Una ecuación de regresión que incluyó 6 variables han sido establecidas usando análisis de regresión logística, indicando que el hábito de empujar la lengua, succionar el labio, periodontitis, fumar, salir de una medicación reciente, depresión, fueron los principales factores de riesgo, entre cuales el empujar la lengua fue el más significativo.</p>		

**APÉNDICE 3. RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA SÍNTESIS CUALITATIVA. (CONTINUACIÓN)**

Autor:	Kim, et al., 2012.	Revista de procedencia:	Journal of Oral Diseases
Objetivo:	Investigar marcadores salivales relacionados con el síndrome de ardor bucal (SBU).		
Tipo de muestra:	Salival	Unidad de medida:	pg/mL <sup>-1</sup>
Tamaño de muestra:	SBU (n=30) Control (n=20)	Criterios de inclusión:	- Pacientes con queja de quemazón o sensación dolorosa en la boca, sin signos visibles de cualquier causa.  - Pacientes de sexo femenino.  - Pacientes no fumadores en grupo SBU.
Resultados principales:	<p>- Los niveles de todos los analitos en flujo salival no estimulado fueron significativamente correlacionados con los mismos en flujo salival estimulado.</p> <p>- Los niveles de 17 β- estradiol, progesterona, y DHEA en flujo salival no estimulado fueron significativamente correlacionados con edad.</p> <p>- La comparación de emparejado- edad reveló que el grupo de pacientes tenía niveles significativamente altos de cortisol en flujo salival no estimulado y de 17 β- estradiol en flujo salival estimulado.</p> <p>- Cuando los pacientes se dividieron en mayores o igual a 60 años y menores de 60 años, el grupo más viejo mostró un nivel significativamente bajo de progesterona en flujo salival no estimulado.</p> <p>- No hay relaciones significativas entre la eficacia del tratamiento y niveles de analitos salivales.</p>		

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1. DECLARACIÓN STROBE: LISTA DE PUNTOS ESENCIALES QUE DEBEN DESCRIBIRSE EN LA PUBLICACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

	PUNTO	RECOMENDACIÓN
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.

**ANEXO 1. DECLARACIÓN STROBE: LISTA DE PUNTOS ESENCIALES QUE DEBEN DESCRIBIRSE EN LA PUBLICACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES. (CONTINUACIÓN)**

		Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
Variabes	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
Variabes cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento.

**ANEXO 1. DECLARACIÓN STROBE: LISTA DE PUNTOS ESENCIALES QUE DEBEN DESCRIBIRSE EN LA PUBLICACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES. (CONTINUACIÓN)**

		Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo. (e) Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo.
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo. Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición. Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen.

**ANEXO 1. DECLARACIÓN STROBE: LISTA DE PUNTOS ESENCIALES QUE DEBEN DESCRIBIRSE EN LA PUBLICACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES. (CONTINUACIÓN)**

Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Nota: Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y se ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente. La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de las revistas PLoS Medicine [<http://www.plosmedicine.org/>], Annals of Internal Medicine [<http://www.annals.org/>] y Epidemiology [<http://www.epidem.com/>]). En la página web de STROBE (<http://www.strobe-statement.org>) aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.

\*Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

---