



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

DOLOR Y SÍNDROME DE BOCA URENTE

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: DANNAE RETAMAL VALENZUELA
PROFESORA GUÍA: BQA. DRA. TRINIDAD MARIQUEO CANCINO**

**TALCA – CHILE
Año 2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

INDICE DE CONTENIDOS

	Página
INDICE DE CONTENIDOS	2
INDICE DE TABLAS	4
INDICE DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	10
MARCO TEÓRICO	11
1. Generalidades de dolor	11
1.1 Definición de dolor	11
1.2 Clasificación de dolor	12
1.3 Clasificación dolor crónico de CIE-11	13
1.4 Dolor psicogénico	16
1.5 Epidemiología del dolor crónico en Chile	16
1.6 Dolor y nocicepción	18
1.7 Nociceptores	18
1.8 Mecanismos moleculares de nocicepción	19
1.9 Cronificación del dolor	21
2. Síndrome de Boca Urente	25
2.1 Definición de Síndrome de Boca Urente (SBU)	25
2.2 Epidemiología del Síndrome de Boca Urente	26
2.3 Clínica del Síndrome de Boca Urente	27
2.4 Clasificación del Síndrome de Boca Urente	28
2.5 Etiología	30
2.5.1 Factores locales	31
2.5.2 Factores sistémicos	33
2.5.3 Factores psicológicos	36
2.5.4 Factores neurológicos	43
2.5.5 Factor inmunológico	51
2.5.6 Otros factores	53

2.6 Diagnóstico de SBU	55
2.6.1 Examen físico	56
2.6.2 Estudios de laboratorio	56
2.6.3 Pruebas complementarias	57
2.7 Tratamiento para el SBU	58
2.7.1 Terapias tópicas	60
2.7.2 Terapias sistémicas	64
2.7.3 Estrategias conductuales.....	68
2.7.4 Uso de cannabinoides en SBU.....	69
2.8 Pronóstico	71
CONCLUSIONES.....	73
REFERENCIAS	75

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Prevalencia del dolor crónico no oncológico según grupo etario.....	17
Tabla 2. Distribución de dolor crónico, según género y estado laboral.	17
Tabla 3. Estructuras del sistema límbico asociadas con el dolor crónico.	24
Tabla 4. Clasificación clínica del SBU por Lamey y Lewis	29
Tabla 5. Factores locales relacionados con el SBU.....	32
Tabla 6. Factores sistémicos asociados con SBU.....	33
Tabla 7. Instrumentos diagnósticos utilizados para examinar los problemas psicológicos de los pacientes con SBU.	37
Tabla 8. Relación entre síntomas específicos de SBU y morbilidad psiquiátrica.	39
Tabla 9. Terapias tópicas y sistémicas para el Síndrome de Boca Urente.	59
Tabla 10. Resumen terapias propuesta por diversos autores.	71

INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema clasificación dolor crónico CIE – 11.....	14
Figura 2. Procesos de nocicepción.	21
Figura 3. Estructuras del sistema límbico implicadas en el circuito del dolor crónico.	22
Figura 4. Estrés crónico y hormonas.	35
Figura 5. Posible fisiopatología asociada a factores psicológicos del Síndrome de Boca Urente.	40
Figura 6. Distribución de las ramas del nervio trigémino.	44
Figura 7. Esquema de la principal vía somatosensorial de la región orofacial.	45
Figura 8. Sistema dopaminérgico estriatal.	50
Figura 9. Sistema inmune y estrés oxidativo.	53
Figura 10. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas	61

RESUMEN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con daño tisular real o potencial, su percepción es subjetiva y varía entre cada persona según sean sus condiciones. El síndrome de Boca Urente se caracteriza por presentar una sensación de ardor en la lengua o en cualquier otra región de la mucosa oral en ausencia de lesiones bucales. Este síndrome carece de una etiología definida, es de diagnóstico difícil por un cuadro clínico muy variable y se le pueden asociar múltiples factores de origen local, sistémicos, psicológicos y otros, entre los que se puede mencionar factores neurológicos asociados a una afección en el sistema trigeminal y alteraciones hormonales ocasionadas por la menopausia. En esta revisión se busca analizar la literatura científica disponible hasta la fecha sobre características de dolor y de Síndrome de Boca Urente.

En esta revisión se llevó a cabo una selección de artículos relacionados con dolor y Síndrome de Boca Urente según título y resumen que hayan sido publicados en los últimos 10 años en las bases de datos Pubmed, SciELO, ScienceDirect, ResearchGate y Google scholar.

Palabras clave: “Pain”, “Nociception”, “Burning Mouth Syndrome”, “Burning Tongue”, “Oral burning” y “Neuropathic pain”.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño. Esta definición ha sido reevaluada con el paso de los años en función del avance en la comprensión del dolor.

El dolor es un importante problema de salud y socioeconómico en el mundo, es una característica definitoria en muchos diagnósticos de enfermedades, permite generar un índice de gravedad y puede servir para determinar la actividad de una afección subyacente, siendo usado como un indicador de pronóstico y un determinante en el uso de los servicios de salud.

Se considera que la nocicepción es fundamental para la supervivencia, sin embargo, la comprensión de sus mecanismos aún está en proceso.

La percepción del dolor es subjetiva y variable. Puede verse influenciada por múltiples factores, entre los cuales se destacan el entorno sociocultural, experiencias pasadas y lo que espera cada persona ante el evento. Los factores psicológicos, clínicos, bioquímicos y genéticos también predisponen a experimentar una percepción diferente en cuanto a su severidad y significado.

El síndrome de boca urente (SBU) se caracteriza por presentar una sensación de ardor o quemazón en la lengua (glosodinia) o en cualquier otra localización de la mucosa oral, en ausencia de lesiones bucales específicas. Este síndrome ha sido estudiado durante años, sin embargo, aún se desconoce su etiología. Se sugieren múltiples factores etiológicos de origen local, sistémicos, psicológicos, entre otros.

La siguiente revisión bibliográfica pretende desarrollar una descripción general de las características del dolor y del SBU, realizando un análisis de diferentes estudios científicos sobre dolor y SBU haciendo énfasis en los conocimientos actuales sobre la epidemiología, etiopatogenia, factores asociados, características clínicas, diagnóstico y tratamientos sugeridos, con el fin de aportar y facilitar información al clínico.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Analizar la literatura científica actual sobre generalidades de dolor y Síndrome de Boca Urente (SBU).

Objetivos específicos

1. Describir las características generales de dolor.
2. Describir los mecanismos involucrados en la fisiopatología del SBU.
3. Revisar diferentes tipos de tratamientos y etiologías propuestas para el SBU.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica realizada en base a la búsqueda de artículos científicos publicados en los últimos 10 años sobre generalidades de dolor y Síndrome de Boca Urente. Se realizó un análisis crítico de los artículos en el cual se revisaron los resultados de distintos estudios con el fin de analizar los conocimientos actuales en cuanto a características, etiología, diagnóstico y tratamiento para el Síndrome de Boca Urente.

La búsqueda de artículos y libros se realizó en las bases de datos Pubmed, SciELO, ScienceDirect, ResearchGate y Google scholar. Para la selección de artículos se consideró como criterios de exclusión la fecha de publicación fuera del rango establecido y antecedentes en el resumen no relacionados con el tema, se incluyó un total de 152 artículos científicos publicados en inglés, español e italiano.

Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves “Pain”, “Nociception”, “Burning Mouth Syndrome”, “Burning Tongue”, “Oral burning”, “Neuropathic” y “Trigeminal Nucleus”.

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades de dolor

1.1 Definición de dolor

En el año 1978 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño (1) En esta definición destaca la inclusión del concepto multidimensional del dolor, su brevedad y su simplicidad (2)

Con el paso de los años y los avances en la comprensión del dolor, se consideró pertinente realizar una reevaluación de la definición, por lo que, en el año 2018, la IASP formó un grupo de trabajo integrado por personas con experiencia en ciencias relacionadas con el dolor. Durante dos años se llevó a cabo una discusión considerando conceptos críticos, análisis de comentarios de los miembros y público de la IASP, finalmente se concluyó que era recomendable que la definición se revisara a “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial” (1)

Cabe destacar que ya en el año 1968 Mary Margo McCaffery definió dolor como "Cualquier experiencia que la persona dice que es dolor, existiendo siempre que él o ella dice que lo es" destacando que se trata de un concepto subjetivo con componentes fisiológicos y psicológicos, en el cual cada individuo aprende un significado por medio de su propia experiencia (2)

1.2 Clasificación de dolor

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor se puede clasificar en nociceptivo o neuropático:

El dolor nociceptivo, es consecuencia de una lesión somática o visceral (3)

El dolor neuropático, es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Se define como un dolor crónico secundario a una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (4)

A su vez, el dolor puede clasificarse como agudo o crónico:

El dolor agudo, es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptores por un estímulo. Aparece por estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos; tiene una función de protección biológica. Se presentan escasos síntomas psicológicos (3).

El dolor crónico, no posee una función de protección, es persistente después de una lesión, e incluso en ausencia de esta. Suele ser resistente al tratamiento y se asocia a importantes síntomas psicológicos (3). Se considera un trastorno multifactorial que abarca componentes físicos como la movilidad reducida y psicológicos, tales como ansiedad y depresión, los síntomas se asocian a importantes reducciones en la calidad de vida de los pacientes y a una limitación en el ámbito laboral y en la función social (5)

1.3 Clasificación dolor crónico de CIE-11

En mayo de 2019, la Organización Mundial de la Salud lanzó la nueva clasificación internacional de enfermedades CIE-11 (Figura 1). Esta nueva clasificación divide el dolor crónico en siete grupos: dolor crónico primario, dolor crónico por cáncer, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor crónico neuropático, dolor orofacial y cefalea, dolor visceral crónico y dolor musculoesquelético. Su aplicación en la práctica es definir separadamente dos entidades de dolor: el dolor crónico primario el cual se plantea como una enfermedad por sí misma; y el dolor crónico secundario, que es una entidad donde el dolor es un síntoma de una condición clínica subyacente. (6)

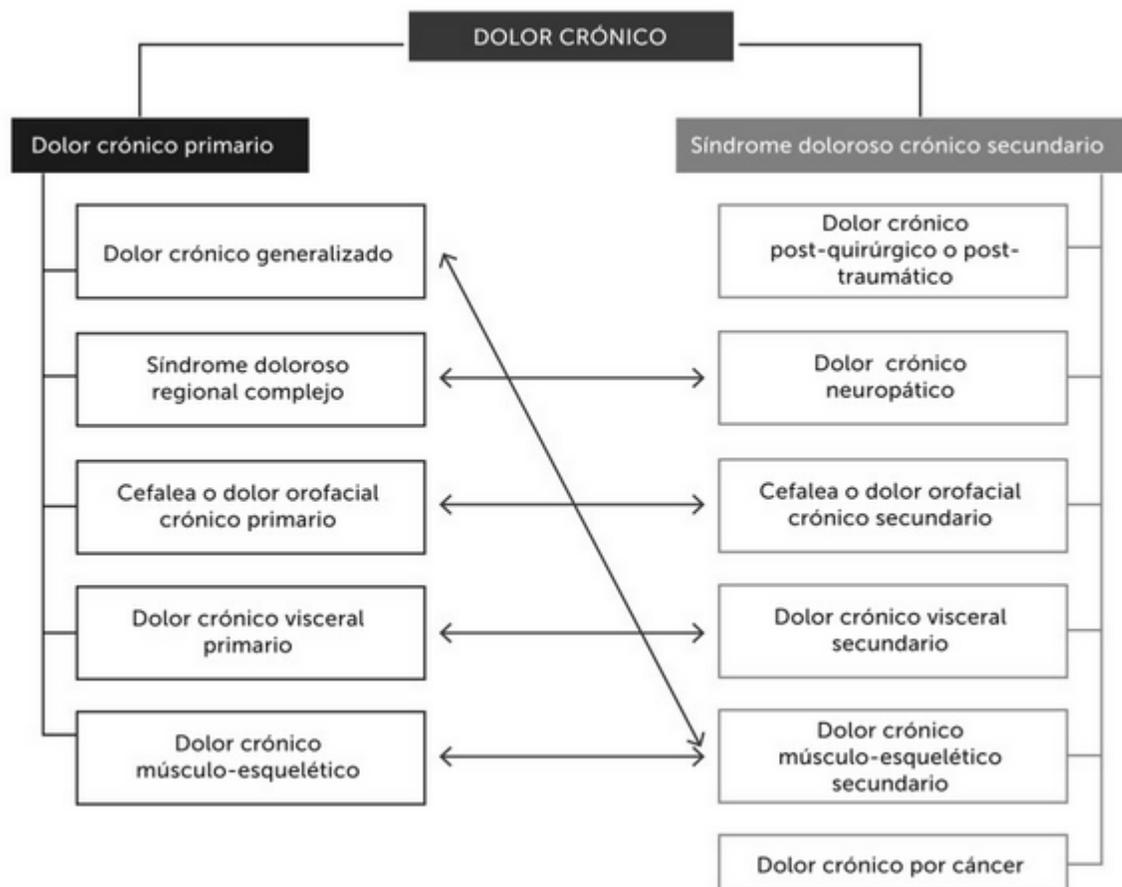


Figura 1. Esquema clasificación dolor crónico CIE – 11.

En esta clasificación el dolor crónico primario puede considerarse como una enfermedad propiamente tal, mientras que el dolor crónico secundario (a la derecha de la figura) puede inicialmente manifestarse como un síntoma de otra enfermedad como el cáncer de mama, un accidente laboral, neuropatía diabética, carie crónica, enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide. Las flechas indican la necesidad de un diagnóstico diferencial entre el dolor primario y secundario. Después de la curación y el manejo exitoso de la enfermedad de base, el dolor crónico secundario puede ceder, pero algunas veces continúa y en este caso el diagnóstico de dolor crónico secundario puede prevalecer. Tomado y adaptado de: Treede, RD. et al. 2019. (7)

1. Dolor crónico primario: se caracteriza por la alteración funcional o estrés emocional no explicable por otra causa. Presenta múltiples factores entre los que se encuentran factores biológicos, psicológicos y sociales que contribuyen al síndrome. (8)
2. Dolor crónico oncológico: es el dolor causado por el propio cáncer o la metástasis; o por su tratamiento. Entre los subtipos de dolor causados por el tratamiento de cáncer se encuentran la polineuropatía crónica dolorosa inducida por quimioterapia y el dolor crónico posterior a la radioterapia. (9)
3. Dolor crónico postquirúrgico o postraumático es el dolor que se desarrolla o aumenta de intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular y que persiste más allá del proceso de curación. (10)
4. Dolor crónico neuropático: es el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Se puede diferenciar en dolor crónico neuropático central y periférico. El periférico se produce por lesiones de nervio periférico, plexos nerviosos o en las raíces medulares dorsales. El dolor neuropático de origen central se suele generar por lesiones en la médula espinal y/o cerebro. (4)
5. Dolor orofacial secundario y cefalea: este tipo de dolor comprende todos los trastornos de dolor orofacial y cefalea que tienen causas subyacentes y ocurren al menos en el 50% de los días durante al menos tres meses. (11)
6. Dolor crónico visceral secundario: es el dolor que se origina en los órganos internos de la región de la cabeza / cuello y las cavidades torácica, abdominal y pélvica. Este

dolor puede ser consecuencia de una inflamación persistente, ocasionado por mecanismos vasculares o influenciado por factores mecánicos. (12)

7. Dolor crónico musculoesquelético secundario: es el dolor que surge de los huesos, articulaciones, músculos, columna vertebral, tendones o tejidos blandos relacionados. Al igual que el dolor crónico visceral secundario puede ser consecuencia de una inflamación persistente. (13)

1.4 Dolor psicogénico

Es aquel dolor causado por los procesos mentales de la persona y no por causas fisiológicas inmediatas. El dolor puramente psicogénico es de baja incidencia. Sin embargo, con frecuencia, el dolor crónico tiene un componente psicológico secundario que tiene como resultado una presentación mixta, por ejemplo, dolor psicósomático (4)

1.5 Epidemiología del dolor crónico en Chile

En el año 2014 se publicó el primer estudio nacional de prevalencia del dolor crónico en Chile, realizado por la Asociación Chilena para el Estudio del Dolor y Cuidados Paliativos (ACHED-CP). Los objetivos de este estudio fueron: 1. Estimar la prevalencia del dolor crónico no oncológico; 2. Caracterizar aspectos epidemiológicos, demográficos y sociales de la población en estudio; y 3. Explorar el impacto del dolor en la calidad de vida. Durante el estudio se realizó una entrevista telefónica a residentes de la Región Metropolitana mayores de 18 años, cuyos datos se pudieron extrapolar a toda la población chilena. (14)

Los principales resultados mostraron una prevalencia para dolor crónico no oncológico de 32,1%. La mayor prevalencia se encontró en el grupo etario entre 50 y 64 años (Tabla 1). (14) No se observaron diferencias significativas entre género, en mujeres se observó una prevalencia de 32,9 % y en hombres 30,0 %. En cuanto al tipo de actividad y situación laboral, la mayor prevalencia se encontró en cesantes seguido por la prevalencia en trabajadores (Tabla 2). (14)

Tabla 1. Prevalencia del dolor crónico no oncológico según grupo etario.

Grupo etario (años)	Prevalencia (%)
18-29	22,6
30-49	38,6
50-64	45,3
≥65	17,3

Tomado y adaptado de: Bilbeny, N. et al. Encuesta de dolor crónico en Chile – prevalencia y tratamiento, impacto en el estado de ánimo, actividades diarias y calidad de vida. Scandinavian Journal of Pain. 2018. (14)

Tabla 2. Distribución de dolor crónico, según género y estado laboral.

Estado laboral	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Cesantes	71,0	22,4	44,7
Trabajadores	34,5	44,3	39,5
Dueño(a)s de casa	39,4	34,3	35,0
Pensionados	53,9	25,6	28,0
Estudiantes	20,2	18,9	19,6

Tomado y adaptado de: Bilbeny, N. et al. Encuesta de dolor crónico en Chile – prevalencia y tratamiento, impacto en el estado de ánimo, actividades diarias y calidad de vida. Scandinavian Journal of Pain. 2018. (14)

Este estudio epidemiológico poblacional confirma la alta prevalencia del dolor crónico en Chile, siendo un dolor que se presenta a diario, es de larga duración y se encuentra insuficientemente tratado, impacta negativamente en la calidad de vida, tanto en las actividades cotidianas como en el estado emocional. Además, tiene una alta prevalencia en los rangos etarios de mayor productividad, lo que genera un importante ausentismo laboral. (14)

1.6 Dolor y nocicepción

En el año 2020, durante la revisión de la definición de dolor, la IASP consideró que era necesario mencionar que el concepto de dolor y nocicepción no son sinónimos. La experiencia del dolor no se puede reducir a la actividad en las vías sensoriales, mientras que la nocicepción es un proceso que se basa en nociceptores, neuronas especializadas que detectan y responden a estímulos potencialmente dañinos en el medio ambiente. (15)

1.7 Nociceptores

Los nociceptores son un subconjunto de terminaciones nerviosas cutáneas y viscerales que se encargan de detectar estímulos potencialmente dañinos. Una vez activados generan potenciales de acción que se envían al sistema nervioso central, transmitiendo información sobre el inicio, duración, ubicación, intensidad y modalidad del estímulo periférico, dando lugar a acciones reflejas o a una sensación consciente. (16)

Se han identificado diferentes tipos de nociceptores. Se incluyen nociceptores polimodales que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Algunos

nociceptores se clasifican como silenciosos ya que no muestran sensibilidad mecánica basal y responden solo cuando el tejido esta dañado o inflamado. Los nociceptores también se clasifican como C o A δ según su diámetro axonal y grado de mielinización, ambos factores influyen en la velocidad de conducción de las señales eléctricas. Los nociceptores de tipo C son de conducción lenta y no mielinizados, mientras que A δ están mielinizados y tienen velocidades de conducción de 3 a 10 m/s. (16)

La detección de estímulos por nociceptores se basa en moléculas de señalización de membrana que convierten la energía del estímulo en un cambio molecular, lo que conduce a la apertura de canales iónicos de membrana y despolarización gradual de la terminal nerviosa. En los nociceptores, la mayoría de las moléculas de transducción son canales iónicos que son activados por el estímulo o por mensajeros intracelulares que son activados por una variedad de sustancias químicas. Existen varias clases de canales iónicos que se asocian a la transducción y a la producción de potenciales, siendo fundamental en la detección de estímulos térmicos el canal TRP (receptor de potencial transitorio) un canal catiónico no selectivo, con la cual su apertura permite la entrada de sodio y calcio, despolarizando la terminación nerviosa. (16)

1.8 Mecanismos moleculares de nocicepción

Hay 4 procesos que participan en la nocicepción: transducción, transmisión, modulación y percepción. (Figura 2).

Transducción: corresponde al proceso por el cual el estímulo nociceptivo es convertido en señal eléctrica que puede ser enviada y percibida por centros nerviosos de orden superior (17). Los nociceptores responden a diferentes noxas, estímulos causantes de dolor. Estas noxas pueden ser de tipo térmicas, mecánicas o químicas. La liberación de neurotransmisores origina cambios que son indicadores de dolor como el enrojecimiento o la hinchazón (3) La

transducción es una parte indispensable del proceso de detección de estímulos externos. Sin la transducción el cuerpo humano perdería la capacidad de saborear, tocar, oír, ver o sentir dolor. (17)

Transmisión: la información de la periferia es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. Esto ocurre a través de dos neuronas nociceptivas aferentes primarias: Fibras C o nociceptores polimodales C que representan el 80% de todos los nociceptores periféricos que transmiten información nociceptiva mecánica, térmica, química (3) Fibras A δ aquellas que responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, por lo cual son llamadas mecanorreceptores de umbral alto; algunas de estas fibras responden a estímulos térmicos. (18)

Modulación: es el proceso por el cual la señal dolorosa puede ser modificada a lo largo del sistema nervioso, permitiendo el control facilitador o nociceptivo y el control inhibitorio o anti nociceptivo. (19) Representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo nociceptivo, el mismo permite que la señal nociceptiva recibida en la asta dorsal de la médula espinal sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada. El sistema de modulación endógeno del dolor está conformado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la medula espinal y tractos neurales descendentes; los cuales pueden inhibir la señal del dolor. (3)

Percepción: La percepción del dolor comienza en la periferia y luego asciende en varios tramos, transmitiéndose a diferentes niveles. Las señales de dolor llegan al tálamo y a las estructuras del mesencéfalo que forman la neuro matriz del dolor, un conjunto de redes y conexiones en constante cambio que determinan la percepción. Varias regiones corticales se activan simultáneamente durante la percepción del dolor. La actividad en la matriz cortical del dolor evoluciona con el tiempo para producir una red compleja de percepción del dolor.

La disfunción en cualquier nivel tiene el potencial de producir dolor persistente y no regulado (20)

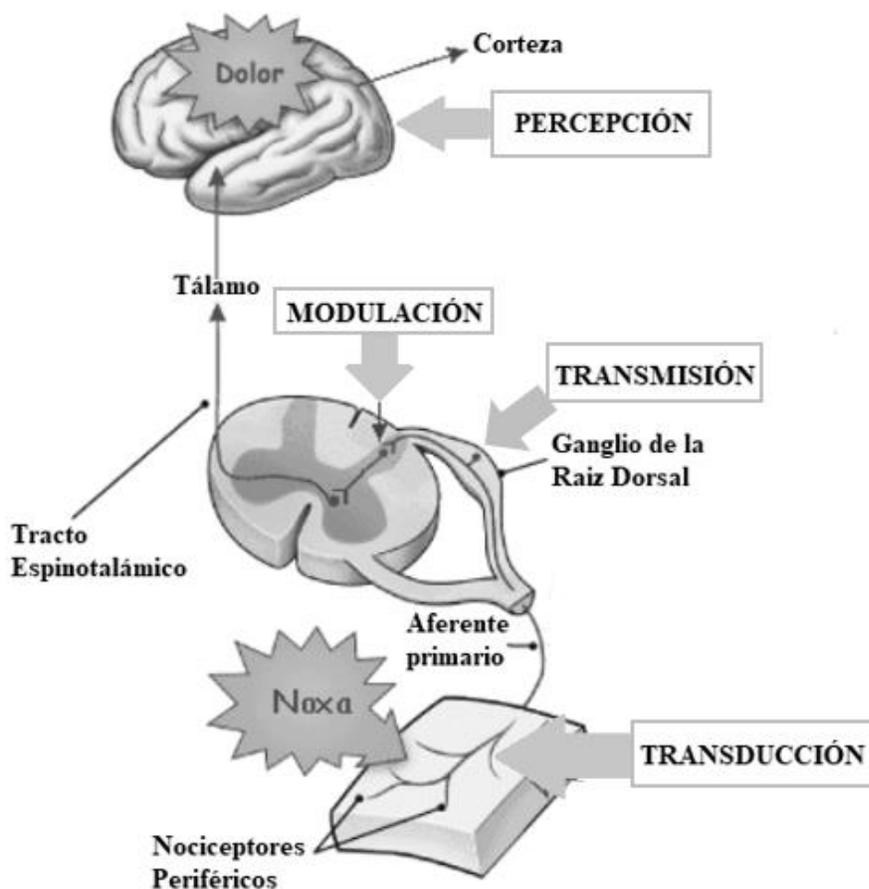


Figura 2. Procesos de nocicepción. Se muestra a que nivel ocurren los 4 procesos de la nocicepción: Transducción, Transmisión, Modulación y Percepción. Adaptado de: Arévalo, YA. Nocicepción trigeminal de dexibuprofeno y nimesulida. Repositorio Universidad de Chile. 2007. (21)

1.9 Cronificación del dolor

La cronificación del dolor va acompañada de una reorganización espaciotemporal de la actividad cerebral, con una transición de las regiones sensoriales a las regiones emocionales

y límbicas del cerebro (22) debido a esto el sistema corticolímbico juega un papel importante en el desarrollo, mantenimiento y amplificación del dolor crónico. (23)

La plasticidad estructural y funcional en los circuitos corticolímbicos permite la transición del dolor agudo al crónico. Cuando persisten las señales nociceptivas, el circuito corticolímbico permanece activado. A través de las interacciones con los circuitos corticales prefrontales, el estado nociceptivo progresa a un estado más emocional. La activación persistente de los circuitos corticolímbicos trae alteraciones funcionales y anatómicas a la corteza, lo que resulta en una cronificación del dolor (24) Las estructuras corticolímbicas que están asociadas con el circuito del dolor crónico y sus cambios funcionales a largo plazo se describen a continuación. (Figura 3) (Tabla 3).

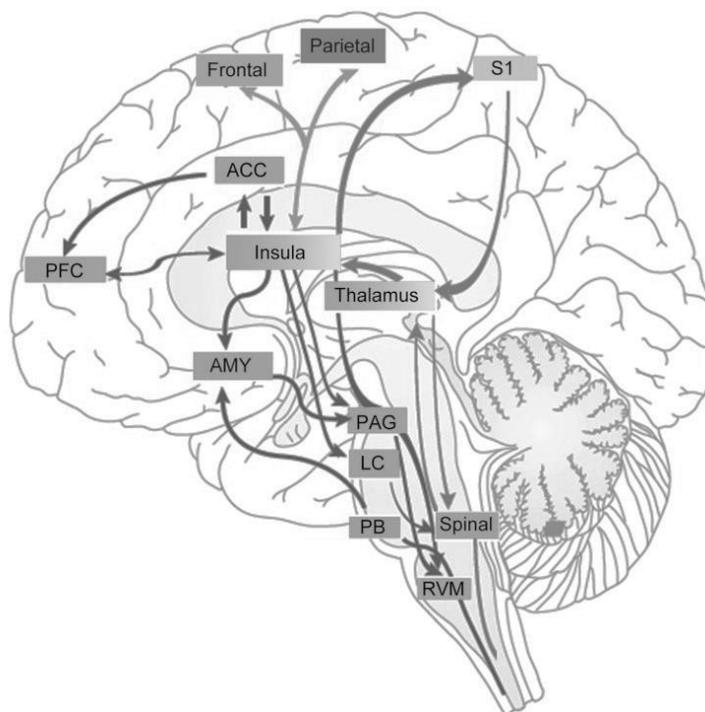


Figura 3. Estructuras del sistema límbico implicadas en el circuito del dolor crónico. El córtex insular anterior (IA) y el córtex insular posterior (PI) están implicados en diferentes circuitos del dolor que median en distintos aspectos de este. La IA sirve de interfaz en la que

la atención, la anticipación o la creencia dan forma a la percepción del dolor mediante la activación de áreas cognitivas como la corteza prefrontal (CPF) y cingular anterior (ACC) y de áreas atencionales como la corteza frontal-parietal y la amígdala (AMY). A través del IA, la señal moduladora llega al sistema de modulación del dolor descendente, mientras que el PI desempeña un papel fundamental en mantenimiento del dolor crónico a través de un circuito de retroalimentación positiva espinal-CGIC-S1-circuito espinal de retroalimentación positiva. Siendo las siglas *CGIC* corteza insular granular caudal granular, *LC* locus coeruleus, médula espinal, *PAG* gris periacueductal, *PB* núcleo parabraquial, *RVM* médula rostroventral, *S1* corteza somatosensorial primaria. Tomado de: Lu, C. et al. La corteza insular es crítica para la percepción, modulación y cronificación del dolor. Boletín de neurociencia. 2016 (25)

Tabla 3. Estructuras del sistema límbico asociadas con el dolor crónico.

Estructuras cerebrales	Ubicación	Función
Corteza prefrontal medial	Ubicado en el lóbulo frontal	Toma de decisiones, autocontrol, regulación de las emociones, procesamiento del riesgo y el miedo y regulación de la actividad de la amígdala
Amígdala	Ubicado en la porción frontal del lóbulo temporal, cerca del hipocampo.	Modulación de la memoria, toma de decisiones, recompensa y respuestas emocionales
Sustancia gris	Ubicado alrededor del acueducto cerebral dentro del tegmento del mesencéfalo.	Función autónoma, motivación, respuestas conductuales a estímulos amenazantes y centro de control primario para la modulación descendente del dolor
Corteza cingulada anterior	Ubicado en la parte frontal de la corteza cingulada.	Funciones autónomas, asignación de atención, anticipación de recompensas, toma de decisiones, ética y moralidad, control de impulsos, emoción y registro del dolor fisiológico
Hipocampo	Ubicado en el lóbulo temporal medial.	Consolidación de recuerdos, emoción, navegación, orientación espacial y aprendizaje
Núcleo accumbens	Ubicado en el prosencéfalo basal	Procesamiento cognitivo de la motivación, la aversión, la recompensa, el aprendizaje por refuerzo y el papel importante en la adicción

Tomado y adaptado de: Yang, S. et al. Dolor crónico: cambios estructurales y funcionales en las estructuras cerebrales y estados emocionales negativos asociados. *Revista internacional de ciencias moleculares*. 2019. (26)

Teniendo en cuenta las características y las diferentes formas de expresión de dolor, siendo una de ellas el dolor crónico que da lugar a diversas patologías en las que se incluye

el Síndrome de Boca Urente. Esta patología se asocia a variados factores etiológicos y presentaciones clínicas que varían entre pacientes afectados. Todas estas características serán descritas a continuación.

2. Síndrome de Boca Urente

2.1 Definición de Síndrome de Boca Urente (SBU)

El Síndrome de Boca Urente (SBU) es una condición de dolor crónico intraoral que se caracteriza por una sensación de ardor intraoral. (27) También se ha denominado boca escaldada, ardor bucal, glosodinia y estomatopirosis.(28)

La Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza define SBU como una sensación de ardor o disestesia intraoral, que recurre diariamente por más de dos horas, durante al menos tres meses, sin evidencia clínica de lesiones ni causa médica o dental. La Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza ha establecido una serie de criterios para el diagnóstico del SBU, tales como: a) Dolor oral recurrente mayor a 2 horas diario, durante más de 3 meses; b) Dolor de calidad urente percibido superficialmente en la mucosa oral; c) Dolor oral que cumple con los criterios a y b; d) Mucosa de apariencia normal al examen clínico, incluyendo pruebas sensoriales normales. (29)

Se le confiere el termino síndrome debido a que el dolor bucal se asocia a otros síntomas como xerostomía, parestesia bucal, alteración del gusto, dolor de cabeza, insomnio, dolor en

la articulación temporomandibular, alteración del sueño, problemas de salud no específicos, así como disminución de la libido y cambios de humor, como irritabilidad y depresión. (30)

2.2 Epidemiología del Síndrome de Boca Urente

Los datos epidemiológicos de SBU son escasos. Se informa que la prevalencia varía ampliamente desde 0,01% hasta un 40%. Esta variación puede deberse a varios factores de los que se pueden destacar la imprecisión de los criterios diagnósticos aplicados en los estudios. La prevalencia más alta se ha informado en estudios que tienen en cuenta todas las formas de dolor o sensación de ardor en la mucosa oral. Otro factor de variación es la elección de una muestra poco representativa de la población general, esto se evidencia en un estudio en el que se tomaron muestras de tres poblaciones diferentes para comparar: pacientes menopáusicas, diabéticos y pacientes en consultas odontológicas; la prevalencia fue de 26%, 10% y 2,6% respectivamente. (31)

En resumen, las cifras de prevalencia más fiables, según indican estudios bien controlados, van desde el 1% hasta el 3,7% en la población adulta. (31)

Todos los estudios coinciden en que las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres, en una proporción de 3:1 y 7:1 respecto a los hombres. La diferencia puede deberse a factores biológicos, socioculturales y psicológicos que no han sido bien definidos (32) Se ha informado que las mujeres más frecuentemente afectadas son menopáusicas o

posmenopáusicas, con una edad promedio que ronda los 60 años que suelen presentar algún tipo de trastorno psicológico como ansiedad, depresión o ambas. (33)

Esta patología es poco frecuente en personas menores de 30 años y no ha sido descrita en niños y adolescentes. (32)

Un estudio realizado en el 2017, sobre lesiones de mucosa oral en una población adulta mayor de Chile, mostró una prevalencia de 7,2% para SBU. (34)

2.3 Clínica del Síndrome de Boca Urente

Las presentaciones clínicas del SBU son inconsistentes y varían de un paciente a otro. El inicio del dolor puede ser gradual o repentino, por lo general sin factores precipitantes identificables. En algunos casos, se puede atribuir a un evento desencadenante, como un procedimiento dental, un trauma, la introducción de un nuevo medicamento, una enfermedad o un evento vital estresante. (35)

Se ha reportado que un 70% de los pacientes perciben un sabor metálico y amargo denominado “sabor fantasma”. (27)

En el momento de la presentación, los pacientes generalmente se quejan de dolor crónico de 4 a 6 meses de duración y lo describen como ardor, hormigueo, en ocasiones como picazón o entumecimiento. (35) La mayoría de los pacientes informa que experimentan niveles de dolor leves a moderados que pueden estar presentes al despertar o, como en la mayoría de los casos, se desarrolla y se intensifica a medida que avanza el día. (36,37) Los pacientes a menudo informan que comer, beber y hablar puede afectar sus síntomas. En algunos casos, comer disminuye temporalmente o anula los síntomas. (38,39) Sin embargo, la mayoría de los pacientes evitan alimentos sólidos o líquidos calientes, picantes o ácidos o bebidas alcohólicas, porque tienden a intensificar sus síntomas. Algunos pacientes también informan que el dolor aumenta o parece más notable cuando se sienten más estresados o fatigados. (40)

La sensación de ardor se localiza con mayor frecuencia en los dos tercios anteriores de la lengua (41) (afectando primero la punta, borde lateral derecho y luego el izquierdo), labios (especialmente inferior) y paladar. Suele aumentar durante el día, con peak de intensidad en la tarde, y frecuentemente está ausente durante la noche y durante la ingestión de alimentos. (32)

2.4 Clasificación del Síndrome de Boca Urente

Según los factores asociados, el SBU puede clasificarse en dos formas clínicas: SBU primario o idiopático y SBU secundario. El SBU primario se caracteriza porque no se pueden identificar causas orgánicas locales o sistémicas y es probable la presencia de una causa neuropatológica. El SBU secundario es una consecuencia de condiciones patológicas locales o sistémicas. (30)

En 1989 Lamey y Lewis clasificaron el SBU según la gravedad (suave, moderado o severo) y las fluctuaciones diarias de sus síntomas en tres tipos. (Tabla 4). El SBU tipo I se asocia con enfermedades sistémicas, el SBU tipo II se asocia con trastornos psicológicos y el SBU tipo III se asocia con reacciones alérgicas o causas locales. (42)

Tabla 4. Clasificación clínica del SBU por Lamey y Lewis

Tipo	Síntomas	Relación con agente causal
I	No se presentan al levantarse, aumentan por la tarde	Déficits nutricionales, Trastornos psicológicos
II	Persistentes durante el día	Ansiedad crónica
III	Intermitentes, días libres de síntomas	Alergia alimentaria

Tomado y adaptado de: Lamey, PJ et al. Medicina oral en la práctica: Síndrome de Boca de Urente. Revista Dental Britanica. 1989 (42)

En 2018 Jääskeläinen, SK et al estableció una nueva clasificación, diferenciando SBU periférico y SBU central. SBU periférico aquel caracterizado por una neuropatía subclínica en la que se puede encontrar una densidad menor de fibras nerviosas y una neuropatía de fibras pequeñas de la mucosa oral que expresa un umbral de dolor más bajo. SBU central en el cual se encuentra un tono bajo de dopamina cerebral y una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica por la deficiencia de dopamina estriatal. (31)

2.5 Etiología

La etiología en su mayoría es desconocida, la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza, la ICHD-3 beta, sugiere que el SBU es una neuropatía. Se acepta comúnmente que la etiología del SBU es multifactorial e involucra la interacción entre entidades locales y sistémicas. (29)

Se menciona que la edad y el sexo son factores predisponentes. Se puede afectar cualquier grupo de edad desde los 27 a 87 años, determinando una edad promedio de 61 años. Las mujeres se ven afectadas de 2,5 a 7 veces más que los hombres. Se menciona que hasta el 90% de las pacientes femeninas con SBU se encuentran cerca de la menopausia. (39)

Se pueden hacer suposiciones sobre la etiopatogenia del síndrome que pueden agruparse en dos teorías principales: 1. SBU tiene un origen multifactorial 2. SBU es una expresión de problemas psicológicos. Quienes apoyan la hipótesis multifactorial identificaron una serie de factores desencadenantes que pueden ser responsables de la sensación de ardor en la boca. (43)

En base a la teoría multifactorial los posibles factores causales se pueden subdividir en categorías que incluyen: factores locales (Tabla 5), sistémicos (Tabla 6), psicológicos, neurológicos y otros. Al ser un síndrome con un cuadro clínico complejo que varía entre cada individuo, los factores que se pueden asociar solamente pueden explicar la aparición de síntomas en pequeños grupos de pacientes. (43)

Además, tanto el sistema inmunitario como el endocrino están estrechamente relacionados con la aparición y progresión del SBU. (44) Las alergias y los genotipos asociados a enfermedades inflamatorias confieren mayor riesgo de SBU. (45)

2.5.1 Factores locales

Los factores locales asociados con el SBU se resumen en la tabla presentadas a continuación.

Tabla 5. Factores locales relacionados con el SBU

Factores locales	Relación con SBU
Candidiasis	Se ha demostrado que el dolor lingual al comer puede ser inducido por cándida. (43)
Mala higiene bucal	La placa bacteriana actúa como irritante en encías y mucosa bucal.(43)
Hábitos parafuncionales	Bruxismo, movimientos anormales de lengua y labios pueden causar irritación tisular lo cual puede alterar la percepción del gusto y a veces ser transmitido al cerebro como información distorsionada de estímulos periféricos (sensación urente).(28)
Galvanismo	Corrientes eléctricas producidas por reacciones electroquímicas entre restauraciones dentales metálicas, lo cual produce una sensación de ardor con o sin sabor metálico. (32)
Disfunción de glándulas salivales	Se ha detectado una considerable disminución del flujo salival basal en pacientes que presentan SBU. Se cree que en el SBU puede existir daño en el Nervio Cuerda del Tímpano, el cual lleva inervación secreto-motora parasimpática a las glándulas salivales submandibulares y sublinguales, que actúan principalmente en reposo, lo cual podría provocar una disminución de la función de las glándulas salivales. (46)
Prótesis mal ajustadas	Una inadecuada retención y estabilidad de la prótesis removible puede inducir una actividad lingual anormal y transformarse en un hábito para retener la prótesis.(47)
Estímulos y alergias	Reacción alérgica a componentes químicos de los dentífricos, seda dental y chicles, puede producir sensación de picor y ardor en la cavidad oral y labios.(48)
Lesiones de la mucosa oral	Las lesiones de la mucosa lingual pueden provocar sensación urente, porque esta zona tiene mayor susceptibilidad a la colonización de hongos y bacterias, lo cual puede provocar infecciones. (32)
Tabaquismo	Fumar habitualmente tabaco, produce una sequedad local en la boca, agravando la condición clínica del síndrome.(28)

Fuente: elaboración propia.

2.5.2 Factores sistémicos

Los factores sistémicos relacionados con SBU se resumen en la tabla presentada a continuación.

Tabla 6. Factores sistémicos asociados con SBU.

Factores sistémicos	Relación con SBU
Trastornos endocrinos	<p>Diabetes mellitus: asociado a hiposialivación, xerostomía y disgeusia.</p> <p>Hipotiroidismo: asociado a disgeusia y aumento de la sensibilidad sensorial del trigémino.</p> <p>Menopausia*: disminución de estrógenos produce cambios atróficos en el epitelio oral, lo cual causaría síntomas de SBU.</p>
Farmacoterapia	<p>Fármacos que produzcan hiposialia y xerostomía causarían sintomatología de boca urente, tales como: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA), Antihiperglucémicos, Quimioterápicos, Benzodiazepinas (BDZ), Antihistamínicos, neuroléptidos), Antirretrovirales.</p>
Nicturia	<p>Podría establecerse paralelismo entre los episodios de micción nocturna, aumento de hiposialia y sintomatología de boca urente.</p>
Deficiencias nutricionales	<p>Déficit Complejo B (B1, B2, B6, B12), Ácido Fólico, Hierro, Zinc. Baja ingesta de frutas, verduras, agua, lácteos y proteínas podría relacionarse con SBU.</p>
Enfermedades malignas	<p>Pueden producir neuropatías sensoriales asociadas con boca urente.</p>
Reflujo gastroesofágico	<p>Puede provocar sintomatología de boca urente a nivel de la orofaringe y base lingual.</p>
Síndrome de Sjögren	<p>Debido a la sequedad oral puede producir sensación urente.</p>

Fuente: Elaboración propia en base a los datos recopilados de Cepero SA et al. Síndrome de Boca Ardiente: actualización. Revista Ciencias Médicas. 2016 (32) y Coculescu EC et al. Aspectos etiológicos y epidemiológicos del Síndrome de Boca Ardiente. J Med Life. 2014 (43)

2.5.2.1 Menopausia en el SBU

La relación entre SBU y menopausia se estudió en una investigación que comparó mujeres pre y postmenopáusicas y hombres con sintomatología de SBU, en la cual se concluyó que la triada característica de SBU (dolor de mucosa oral, disgeusia y xerostomía) es más frecuente en mujeres que en hombres. Se sugiere que hay mecanismos fisiopatológicos específicos involucrados dependientes del género. La mayoría de las mujeres presenta sintomatología dolorosa y disgeusia en respuesta a cambios hormonales, asociado a un componente psicológico. En hombres, la sintomatología se asoció a comorbilidades y medicación. (49)

Se ha propuesto que la rápida disminución del nivel de hormonas esteroideas sexuales durante la menopausia puede generar incomodidad y sensación urente sólo en algunas mujeres, ya que el número de receptores para estas hormonas en la cavidad oral es considerablemente bajo. (50)

La menor producción de esteroides gonadales inherente a la menopausia, combinada con la desregulación por el estrés crónico, puede contribuir a una alteración neurodegenerativa irreversible en el SNP y/o del SNC. A medida que disminuye la producción de neuroesteroides protectores, esas regiones pueden ser más vulnerables a la acción de los corticoides que aumentan en la saliva de los pacientes con SBU. Por otro lado, la sobreproducción de cortisol puede ser consecuencia de la ansiedad y el estrés prolongado, y tanto la excesiva producción como la depleción de cortisol pueden ser perjudiciales para los tejidos neurales. (Figura 4). (44,51,52)

El esteroide suprarrenal DHEA es un precursor de andrógenos y estrógenos asociados con la producción de hormonas sexuales masculinas y femeninas; se encontró que los niveles de esta hormona se reducen en la saliva de los pacientes con SBU, lo que sugiere una posible correlación entre la deficiencia de DHEA y el desarrollo de la enfermedad. Aunque existe una clara correlación entre la menopausia y el inicio del SBU, es probable que otros factores deban estar presentes en combinación con el desequilibrio hormonal para el inicio de la enfermedad. (53)

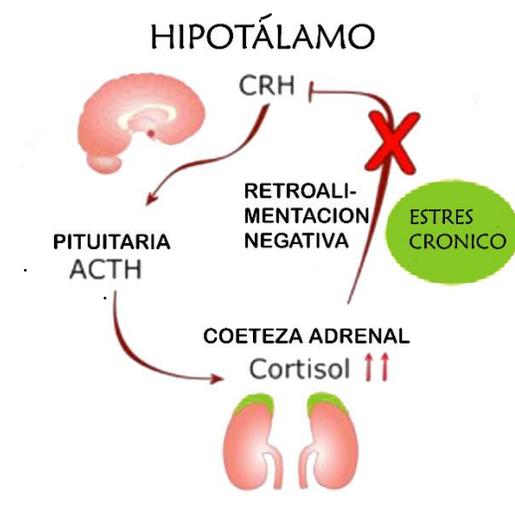


Figura 4. Estrés crónico y hormonas. La desregulación del eje HPA debido al estrés crónico, en combinación con una menor producción de esteroides gonadales inherente a la menopausia, también puede contribuir a la patogénesis del SBU. Tomado y adaptado de: Pereira et al. Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids 2022 (53)

2.5.3 Factores psicológicos

Se ha informado de problemas psicológicos en pacientes con SBU y se han realizado múltiples estudios para aclarar la relación entre ambas condiciones. En 1987, se empleó por primera vez el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota, una prueba de personalidad utilizada para investigar las características psicológicas de los pacientes con SBU. (45) Desde entonces, se han llevado a cabo estudios utilizando varias pruebas psicométricas. (Tabla 7).

Tabla 7. Instrumentos diagnósticos utilizados para examinar los problemas psicológicos de los pacientes con SBU.

	Herramientas de diagnostico
Trastornos psiquiátricos	Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-A) Inventario de Depresión de Beck (BDI) Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg Prueba de ansiedad de Cattell Mini entrevista Neuropsiquiátrica Internacional-PLUS (MINI-PLUS) Lista de verificación de síntomas revisada- 90 (SCL-90-R)
Rasgos de personalidad	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4° edición (DSM-IV) Inventario de personalidad NEO (NEO PI-R) Inventario multifásico de personalidad de Minnesota-2 (MMPI-2) Inventario de los cinco grandes (BFI) Inventario de temperamento y carácter (TCI) Escala de Alexitimia de Toronto-20 (TAS-20)

Tomado y adaptado de Kim M. et al Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. 2018. (45)

Una revisión sistemática del 2017 que evaluaba aspectos psiquiátricos y problemas psicológicos más comunes como la ansiedad, la depresión, la fobia al cáncer y la hipocondría; reafirmó la alta prevalencia de estas afecciones en pacientes con SBU. (54) Otro estudio informó que una gran proporción de pacientes con SBU tenían antecedentes de

hospitalización con enfermedades psiquiátricas previas, o estaban recibiendo tratamientos psiquiátricos. (55) Algunos autores observaron que los pacientes con SBU tenían más probabilidades de haber experimentado acontecimientos vitales estresantes ya sea recientemente o a principios de su vida, comparado con los controles normales. (56)

En términos de personalidad, se han examinado los problemas psicológicos de los pacientes con SBU por medio de las herramientas diagnósticas mencionadas en la tabla 7, se obtuvo que estos pacientes resultaban ser significativamente diferente a los sujetos control (57) y que mostraban niveles más altos de neuroticismo (58) y niveles más bajos de búsqueda de novedades (59). Se evaluó la catastrofización del dolor, definida como una orientación negativa exagerada hacia las experiencias de dolor reales o anticipadas, también resultó ser significativamente mayor en los pacientes con SBU que en los controles normales. (60) Estos rasgos de personalidad se han observado en otros pacientes con dolor crónico. (61)

Un estudio realizado en 2016 investigó la relación de la ansiedad generalizada y depresión con síntomas individuales de SBU. En esta publicación se tenía el antecedente de que la depresión y la ansiedad son comorbilidades comunes en el SBU, pero se desconocía si estaban asociadas con síntomas específicos del síndrome. Por medio de entrevistas clínicas a pacientes de consultas odontológicas se evaluaron síntomas específicos de SBU (Tabla 8) se obtuvo que el sabor metálico y la sensación de una película en las encías se asociaron significativamente con la depresión. El cambio del gusto, mal aliento y miedo a enfermedades graves se asociaron a la ansiedad. (62)

Tabla 8. Relación entre síntomas específicos de SBU y morbilidad psiquiátrica.

Síntoma de SBU	Depresión	Ansiedad
Ardor bucal	NS	NS
Boca seca	NS	NS
Miedo a enfermedades graves	NS	S
Sabor metálico	S	NS
Cambios en el gusto	NS	S
Sensación de una película en las encías	S	NS
Mal aliento	NS	S

NS no significativo, S significativo.

Tomado y adaptado de: Simon JC. Et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. 2016. (62)

Las altas tasas de comorbilidad de las condiciones psiquiátricas en el SBU sugieren que los problemas psicológicos son importantes en su fisiopatología (Figura 5), y varias hipótesis se han propuesto para explicar el papel de los problemas psicológicos en la aparición y desarrollo del SBU. (45) Se ha publicado una hipótesis sobre la relación entre la angustia psicológica y los cambios hormonales durante la menopausia. La desregulación de los esteroides inducida por la angustia psicológica podría provocar cambios neurodegenerativos en los tejidos de la mucosa oral, y el agotamiento de los esteroides

neuroactivos debido a los cambios hormonales de la menopausia podría promover aún más estos cambios. (63)

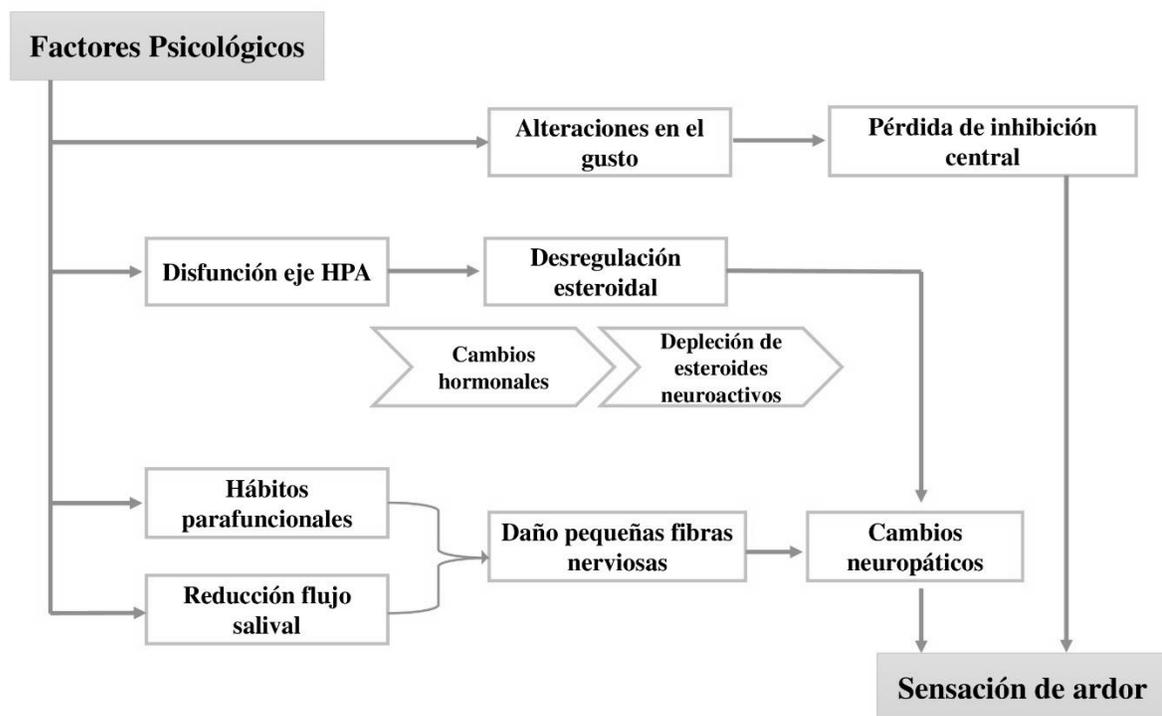


Figura 5. Posible fisiopatología asociada a factores psicológicos del Síndrome de Boca Urente. Tomado y adaptado de: de Kim M. et al Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. 2018. (45)

Desde hace tiempo se conoce que la angustia psicológica puede inducir una disfunción del eje HPA y una desregulación de los esteroides (64), a su vez estudios han informado de niveles elevados de cortisol en pacientes con ansiedad, depresión mayor y estrés crónico. (65) En un estudio comparativo de pacientes con SBU y controles normales,

los pacientes con SBU mostraron mayores puntuaciones de ansiedad y niveles de cortisol. (66)

Los problemas psicológicos también pueden causar sensaciones de quemadura oral como resultado de las alteraciones del gusto, siendo este un síntoma de SBU y una característica clínica común en estos pacientes. Se probó la aplicación de sacarosa en la lengua encontrándose que disminuía la sensación de ardor inducida por capsaicina (67) y, a la inversa, la interrupción de la transmisión de la señal gustativa al bloquear el nervio cuerda del tímpano o al aplicar anestesia tópica en la boca, intensificó la sensación de ardor oral (68,69) Estos resultados sugieren que la estimulación del gusto puede dar lugar a una inhibición mediada centralmente por la vía nociceptiva del trigémino, y la desinhibición central debida a la disfunción del gusto puede aumentar la percepción del dolor oral. (70) Además, la alteración del gusto se asoció fuertemente con la angustia psicológica, y los niveles de cortisol. Por lo tanto, el malestar psicológico podría alterar esta percepción y, en consecuencia, aumentar la sensación de ardor oral, así como otros síntomas orales del SBU. (62,71,72)

Los cambios en el sistema nervioso central también sugieren una conexión entre los problemas psicológicos y el SBU. Los niveles bajos de dopamina en el cerebro se encuentran con frecuencia en pacientes con enfermedades depresivas (73), y también se asocian con el SBU. Niveles disminuidos de dopamina en el cerebro también puede aumentar el riesgo a la incidencia del SBU, esta posibilidad se respalda por el hecho de que los pacientes con SBU que tienen dolor urente relacionado con etiologías del sistema nervioso central presentan con frecuencia ansiedad y depresión. (74)

Se debe destacar que existen estudios que refutan la sugerencia de que los factores psicológicos causen SBU. Existen resultados contradictorios sobre la prevalencia de problemas psicológicos entre los pacientes con SBU. Un estudio informó de que solo el 21% de los pacientes con el síndrome tienen problemas psicológicos graves y otro informó que solo un tercio de los pacientes tienen un diagnóstico psiquiátrico subyacente. También se ha informado de que los perfiles de personalidad no difieren significativamente entre los pacientes con SBU y los controles. Estos resultados sugieren que la presencia de problemas psicológicos puede no ser una característica común en los pacientes con SBU y que este puede ocurrir en ausencia de problemas psicológicos. (75–78)

En un estudio que examinó 69 variables como posibles factores de riesgo para el SBU, solo tres variables neurológicas fueron significativas en los casos de SBU, y ninguna variable psicológica fue relevante (79). Dado que los pacientes con problemas psicológicos tienden a buscar tratamiento, y muchos estudios suelen incluir a pacientes que buscan tratamiento, la prevalencia de los problemas psicológicos en los pacientes con SBU puede estar sobreestimada. (80)

Algunos investigadores afirman que los problemas psicológicos de los pacientes con SBU son secundarios al dolor, ya que las disfunciones psicológicas también son comunes en otros trastornos de dolor crónico, como el dolor facial atípico y los trastornos temporomandibulares. (37,81) Un periodo prolongado de dolor y una larga historia de tratamientos repetidos sin éxito pueden estar relacionados con la aparición de problemas psicológicos. (57)

Según los conocimientos actuales, es difícil determinar si los problemas psicológicos son la causa principal o son solo un efecto secundario. Sin embargo, parecen ser factores agravantes de los síntomas de SBU. (37) En un estudio que investigó la relación entre el rasgo de catastrofismo y los síntomas de SBU, la puntuación de catastrofismo se correlacionó significativamente con la intensidad de los síntomas. (82) Por otro lado, hay estudios que demuestran que la intensidad del dolor y los problemas psicológicos no están asociados. (55,83)

2.5.4 Factores neurológicos

La literatura disponible actualmente muestra que condiciones clínicas similares de SBU pueden ser consecuencia de diversas lesiones del sistema nervioso a lo largo del neuroeje del trigémino. (84)

El nervio trigémino corresponde al quinto par craneal, es un nervio mixto con componentes motores y sensitivos. Por medio de sus raíces motoras inerva los músculos masticadores y a través de sus raíces sensitivas inerva la cara y la mitad anterior de la cabeza. Su origen aparente se localiza en las porciones laterales de la cara ventral de la protuberancia. (85)

La raíz sensitiva trigémina hace conexiones con 3 núcleos sensoriales ubicados en el tronco encefálico, que se extienden desde el mesencéfalo hasta los primeros segmentos medulares. Estos núcleos son: núcleo mesencefálico, núcleo sensorial principal y núcleo

espinal. (85) Esta raíz sensitiva se extiende a lo largo del tronco encefálico y se continua con el ganglio de Gaseer con sus tres ramas terminales: oftálmica, maxilar y mandibular (Figura 6) estas ramas constituyen los receptores para el dolor del sistema trigeminal y una prolongación central, que penetra en la protuberancia para hacer conexiones con los núcleos sensitivos. (Figura 7).

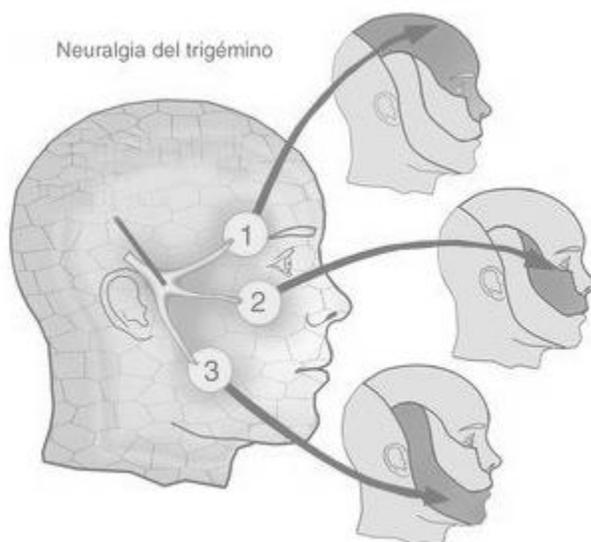


Figura 6. Distribución de las ramas del nervio trigémino. 1. Nervio oftálmico, sale del cráneo por la fisura orbitaria superior y discurre por el techo de la órbita donde dan sus ramas (nasal, frontal y lagrimal). Conduce información sensitiva del cuero cabelludo y la frente, el párpado superior, la córnea, la nariz, la mucosa nasal, los senos frontales y partes de las meninges. 2. Nervio maxilar, atraviesa el agujero redondo mayor para pasar a la fosa pterigopalatina, en la que se divide. Conduce información sensitiva del párpado inferior y la mejilla, el dorso y la punta de la nariz, el labio superior, los dientes superiores, la mucosa nasal, el paladar y el techo de la faringe, y los senos maxilar etmoidal y esfenoidal. 3. Nervio mandibular, atraviesa el agujero oval para llegar a la fosa cigomática y dividirse. Conduce información sensitiva del labio inferior, los dientes inferiores, las alas de la nariz y la barbilla, y de dolor y temperatura de la boca. Tomado de: Alcántara, A. et al. Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino. SEMERGEN, medicina de familia. 2016. (86)

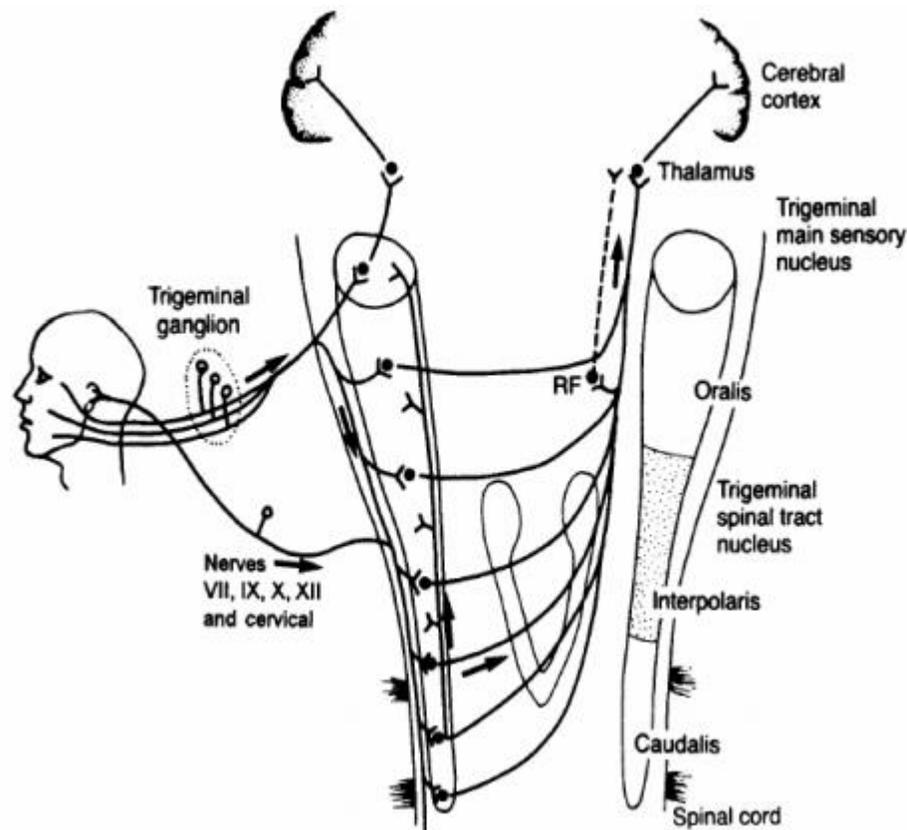


Figura 7. Esquema de la principal vía somatosensorial de la región orofacial. Los cuerpos celulares de la mayoría de las aferencias primarias en el nervio trigémino se encuentran en el ganglio y se proyectan a neuronas de segundo orden en el complejo nuclear sensorial del tronco encefálico que está formado por el núcleo sensorial principal y el núcleo del tracto espinal; este último tiene tres subnúcleos: Oralís, interpolaris y caudalis. Estas neuronas pueden proyectarse a neuronas en niveles superiores del cerebro o a regiones del tallo cerebral. Tomado de: Chichorro, JG. Et al. Mecanismos de dolor craneofacial. *Cephalalgia*. 2017. (87)

Las lesiones en varios niveles del neuroeje pueden dar lugar a síntomas de SBU clínicamente similares por lo que se han caracterizado neurofisiológicamente tres subclases de dolor neuropático: (85)

1. Neuropatía periférica de fibras pequeñas en mucosa intraoral
2. Neuropatía subclínica mayor del trigémino
3. Dolor central posiblemente relacionado con una inhibición dopaminérgica deficiente

1. Neuropatía periférica de fibras pequeñas de la mucosa intraoral

En esta neuropatía periférica se ve afectada la función de las fibras pequeñas aferentes mielinizadas A δ y las fibras no mielinizadas C, siendo la causa más frecuente la diabetes mellitus y la segunda causa más descrita la idiopática. También existen muchas otras etiologías entre las cuales destacan enfermedades metabólicas, infecciosas, autoinmunes, e incluso recientemente se han descrito mutaciones en los canales de sodio de las fibras nerviosas afectadas. (88)

Aunque no existe una prueba de diagnóstico Gold Standard se ha determinado que las herramientas más útiles para el diagnóstico de esta neuropatía son la clínica, la biopsia cutánea, test cuantitativo sensorial (QST), la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor y la microneurografía. (89)

Estudios realizados con QST, un método no invasivo utilizado para evaluar la percepción sensorial y del dolor (90) encontraron una disminución en la tolerancia al dolor por estímulos calientes sólo en la punta de la lengua en los pacientes con SBU. (84)

Estudios posteriores revelaron alteraciones en los umbrales térmicos de la mucosa lingual, observándose con mayor frecuencia signos negativos como hipoestesia (reducción de la sensación cutánea) o anestesia ante estímulos térmicos inocuos, y ligeramente menos frecuente, hipoalgesia y analgesia ante estímulos. Estos signos negativos ocurren en el 76% de los pacientes con SBU, lo cual es la primera evidencia clara de patología somatosensorial de fibras nerviosas pequeñas en SBU primario, indicando compromiso neuropático. (84)

En un estudio donde se realizó biopsias de lenguas se confirmó que el daño de las pequeñas fibras nerviosas dentro de la mucosa lingual está asociado con SBU, ya que los pacientes presentaron hipoestesia en el QST ante estímulos térmicos en la distribución del Nervio Lingual, demostrándose una clara reducción en la densidad de pequeñas fibras nerviosas terminales intraepiteliales. Los resultados indicaron que el SBU primario puede representar un aspecto de una neuropatía periférica generalizada subclínica. Se evidenció una hipofunción principalmente en las fibras A δ en comparación con las fibras C, reflejando una constante hipoestesia o ante estímulos fríos en todos los pacientes. La hipofunción de las fibras A δ parece ser esencial en pacientes con SBU Primario.(91)

En SBU las fibras pequeñas nerviosas trigeminales demostraron un aumento en la expresión del Receptor de Potencial Transitorio Tipo 1 (TRPV1) y en la expresión del Factor de Crecimiento Nervioso (FCN). TRPV1 es un receptor de calor y Capsaicina, el cual está regulado por el FCN. El aumento de TRPV1 y FCN se correlaciona con el nivel de dolor inicial presentado en los pacientes con SBU, sugiriendo que una mayor densidad del receptor TRPV1 podría contribuir en el aumento de la sensación dolorosa en estas personas. (92)

Para identificar el daño de las fibras pequeñas en pacientes con SBU un estudio evaluó la utilidad de la microscopia confocal corneal, se obtuvo que la densidad y la longitud de las

fibras nerviosas corneales de los pacientes con SBU fue significativamente menor en comparación con los controles. En este estudio se concluyó que utilizando una técnica de imagen oftálmica rápida y no invasiva, se proporciona evidencia adicional del daño de las fibras pequeñas en el SBU, y que además esta técnica tiene potencial utilidad para monitorear la progresión de la enfermedad.(93)

2. Neuropatía subclínica mayor del trigémino

Conocida como neuralgia del trigémino, es un tipo de dolor neuropático que afecta a una o más ramas del trigémino. Tiene una prevalencia relativamente baja, sin embargo, supone un problema en las consultas de neurología y en las urgencias por la dificultad de diagnóstico y tratamiento, además de ocasionar un elevado impacto en la calidad de vida de los pacientes. (94)

Se sugiere que el SBU depende de mecanismos específicos probablemente relacionados a nivel periférico trigeminal. (95) Se encontró que el significativo alivio de los síntomas que experimenta el 50% de los pacientes luego de bloquear con lidocaína el nervio lingual podría sugerir una neuropatía periférica trigeminal lo cual puede indicar un dolor de origen periférico. (31)

Además de la inervación trigeminal del Nervio Lingual, la lengua también recibe aferencias del Nervio Cuerda del Tímpano en la parte dorsal anterior. Existe la hipótesis que postula que el daño producido en las aferencias A δ gustativas del Nervio Cuerda del Tímpano podría estar relacionado con SBU. El dolor sería causado por una reducción en el control inhibitorio sobre aferencias trigeminales, el cual es normalmente ejercido por las aferencias gustativas. Según estudios realizados con electrogustometría, los umbrales para la detección

del gusto en la lengua estarían elevados, lo cual indicaría una hipofunción del Nervio Cuerda del Tímpano. (31)

Por otro lado, se observó una relación directa en pacientes con SBU en la excitación-inhibición del Nervio Trigémico con alteración del reflejo palpebral. (96) El reflejo palpebral está bajo control inhibitorio dopaminérgico, reveló una alteración local o más extensa del Sistema Trigeminal en aproximadamente el 20% de los pacientes con SBU. (31) También se observó una disminución de la función dopaminérgica presináptica en el Putamen, lo cual apoya la alteración de este reflejo. (97)

Los umbrales eléctricos necesarios para provocar el reflejo palpebral se han visto aumentados en pacientes con SBU Primario, indicando una hipofunción de las fibras táctiles A β trigeminales. Esto confirma que una neuropatía trigeminal subclínica sería parte de un subgrupo en SBU. (31)

3. Dolor central posiblemente relacionado con una inhibición dopaminérgica deficiente

En cuanto al SNC, se ha encontrado una alteración en los niveles de receptores dopaminérgicos estriatales D1 y D2, lo cual sugiere una disminución en los niveles de Dopamina endógena en el Putamen y en la Vía Nigroestriatal de los pacientes con SBU. (92)

Imágenes cerebrales obtenidas con Resonancia Magnética Funcional han verificado que los pacientes con SBU Primario presentan patrones de activación disminuidos en todo el

cerebro, principalmente en el Tálamo, similar a los de los pacientes con dolor de origen neuropático. (31)

El hecho de que el bloqueo periférico del Nervio Lingual con Lidocaína alivie la sintomatología de sólo el 50% de los pacientes, sugiere que mecanismos centrales pueden estar involucrados en la segunda mitad. En línea con esto, la depresión y ansiedad ocurre con mayor frecuencia en el segundo grupo. (31)

Estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) han demostrado una disminución de los niveles de Dopamina en el Putamen, lo cual respalda la hipótesis de que hay una pobre eficacia del control inhibitorio del dolor endógeno por parte del Sistema Dopaminérgico, volviendo al paciente más susceptible al dolor crónico. (Figura 8). (31)

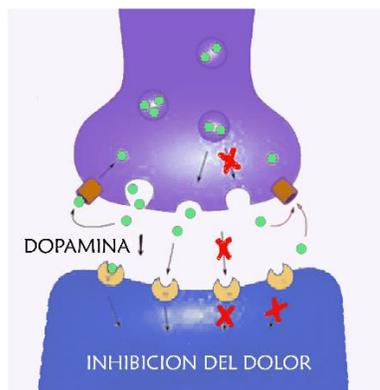


Figura 8. Sistema dopaminérgico estriatal. Los pacientes con SBU presentan alteraciones significativas a nivel del SNC, incluyendo diferentes patrones de conectividad entre áreas cerebrales asociadas con el procesamiento del dolor, y alteraciones de la señalización dopaminérgica estriatal. Tomado y adaptado de: Pereira et al. Recent advances

in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids 2022. (53)

2.5.5 Factor inmunológico

Existen pocos estudios que se centren en el papel de los factores inmunológicos del SBU, sin embargo, se prueba que la desregulación de los mecanismos inflamatorios es un factor clave en la aparición y el desarrollo de la enfermedad. La desregulación de varios mediadores inflamatorios tanto en el plasma como en la saliva de pacientes con SBU, comparados con sujetos control, refuerza la hipótesis de un mecanismo neuro inflamatorio. (98)

Las citocinas y quimioquinas proinflamatorias contribuyen a la señalización nociceptiva y su expresión se altera en trastornos de dolor neuropático y en condiciones de estrés. (99,100) El desequilibrio de citocinas puede aumentar el riesgo de sintomatología depresiva al modular los sistemas de neurotransmisores centrales, por lo que la expresión de la quimioquina proinflamatoria IL-8 está aumentada en el plasma de pacientes con SBU. (98)

Se han encontrado polimorfismos genéticos que generan una sobreexpresión de la citoquina IL-1 β , correlacionados con SBU y astenia psicológica. (101) Otra investigación indica que la expresión de las citocinas inflamatorias IL-6, IL-2 y TNF- α están reducidas en el plasma mientras que aumentan significativamente en la saliva de pacientes con SBU. (53)

Se han buscado biomarcadores en saliva para SBU, por lo cual se han propuesto varias moléculas relacionadas con la inflamación. En base a esto se ha encontrado que la expresión KIK y α -amilasa están alterados en el SBU, además se ha observado que la expresión de MUC1 aumenta en las células epiteliales orales. La α -enolasa y cistatina se encuentra aumentada en la saliva de estos pacientes, esto es importante porque la α -enolasa y la cistatina participan en la primera línea de defensa inmunitaria contra patógenos. (Figura 9A). (102–105)

Se reporta que también la expresión de neuropéptidos en la saliva se encuentra desregulada en el SBU. Entre ellos el NGF, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El NGF puede desencadenar la desregulación de los mastocitos que, a su vez, puede exacerbar su expresión en SBU. Tanto la sustancia P como el CGRP están asociados a dolor neuropático y se secretan simultáneamente. (106)

También se debe considerar la contribución del estrés oxidativo, dado que las alteraciones hormonales relacionadas con el estrés en pacientes postmenopáusicas con SBU puede afectar la expresión de MUC1 y la percepción de dolor urente. (104) Existen reportes que sugieren niveles alterados de ROS en saliva, además de alteraciones en la capacidad oxidante total y en el potencial antioxidante de la actividad reductora de hierro en sangre de pacientes con SBU, respaldan la contribución del estrés oxidativo en la patogénesis de SBU. (Figura 9B) (38) (107)

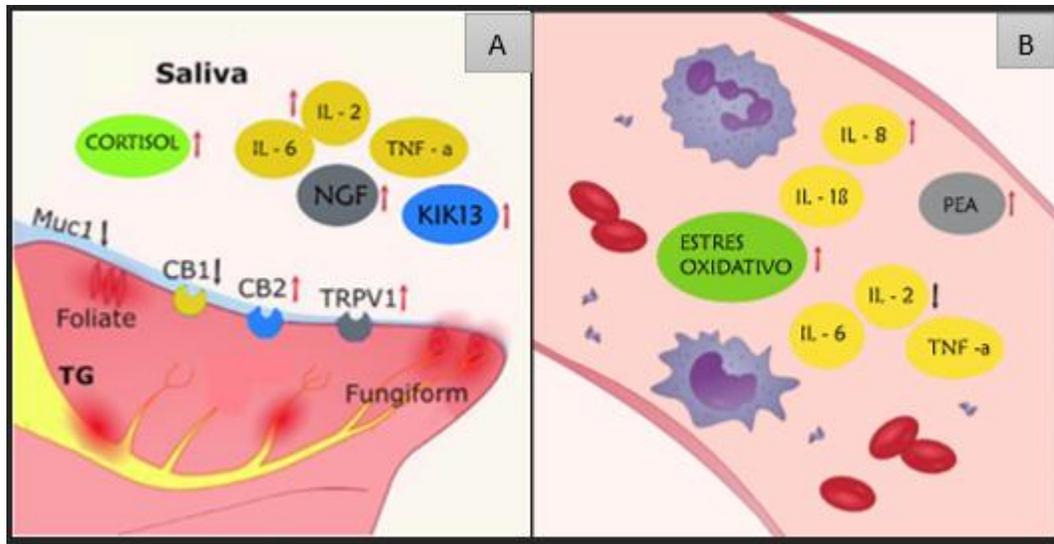


Figura 9. Sistema inmune y estrés oxidativo. La desregulación en la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias asociada con el daño por estrés oxidativo puede contribuir y agravar el dolor neuropático. (A, B). MUC1: Glicoproteína transmembrana mucina 1; NGF: factor de crecimiento nervioso; KIK13: calicreína 13; TNF- α : Factor de necrosis tumoral; PEA: Palmitoiletanolamida. Tomado y adaptado de: Pereira et al. Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids 2022 (53)

2.5.6 Otros factores

2.5.6.1 Trastornos del sueño

La catastrofización del dolor es de alguna manera más importante que la alteración psicológica y también la calidad del sueño en las experiencias de estos pacientes. Sin

embargo, las investigaciones demostraron la posibilidad de una asociación entre la mala calidad del sueño y el ardor oral en pacientes con SBU. (108,109)

Un estudio afirmó que entre el 50 % y el 70 % de los pacientes con dolor crónico tienen una mala calidad del sueño en comparación con el grupo de control. (110) En un estudio italiano, encontraron una prevalencia de trastornos del sueño en el 79% de los pacientes con SBU. (109) Se informó que los pacientes con SBU mostraron una mala calidad del sueño, ansiedad y depresión, en comparación con los controles. (108) Otro estudio también informó que el dolor crónico puede agravar la depresión debido a la condición estresante que experimentan. Además, sus resultados mostraron que más del 50% de los pacientes con dolor crónico sufren de depresión. Todos estos estudios destacan la relación entre el ardor oral, el sueño y el estado de ánimo(111)

2.5.6.2 Ritmo circadiano

La disfunción del reloj circadiano es un área de investigación emergente que puede ser la base de muchas manifestaciones del SBU. (112)

Numerosos estudios han revelado que el ritmo circadiano está controlado por complejas redes transcripcionales y mecanismos reguladores postranscripcionales que tienen efectos en la salud y la enfermedad. (113)

Los genes del reloj están implicados en numerosas patologías humanas incluyendo los trastornos del estado de ánimo y del sueño, la percepción del dolor, la depresión y la ansiedad. (114,115)

Se especula que las alteraciones patológicas en las oscilaciones del ritmo circadiano subyacen a la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño, la disfunción del eje HPA, y el dolor crónico experimentado por pacientes con SBU. Se sugiere que la continua identificación de los mecanismos reguladores que controlan el ritmo circadiano conducirá probablemente al descubrimiento de nuevas redes relacionadas con el SBU y otros trastornos de dolor crónico, lo que conllevará el diagnóstico y la mejora de la calidad de vida. (116)

2.6 Diagnóstico de SBU

El SBU supone un reto diagnóstico para los clínicos, y por ello, los pacientes experimentan un retraso significativo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo. En un estudio del 2019, se informó que se tardó una media de 12 meses desde el inicio de los síntomas hasta que los pacientes fueron diagnosticados con precisión y se les proporcionó el tratamiento adecuado. (117)

Para establecer un diagnóstico definitivo de SBU es esencial establecer una historia clínica y dental completa. Deben incluirse una historia del inicio y la progresión de los síntomas y cualquier síntoma asociado, así como una descripción de cualquier tratamiento anterior y actual. La intensidad del dolor debe medirse utilizando escalas adecuadas. Debe evaluarse el carácter y la distribución del dolor. Es importante incluir en el historial los factores que empeoran el dolor y los que lo disminuyen. Se debe preguntar a los pacientes si tienen antecedentes de infecciones del tracto respiratorio superior, enfermedades del oído medio o intervenciones quirúrgicas que puedan haber dañado el nervio timpánico. Deben investigarse los hábitos dietéticos del paciente, así como el uso de productos de cuidado bucal. También debe considerarse el historial psicosocial para determinar la presencia o el estado de cualquier factor de estrés psicosocial pasado o actual. (118)

2.6.1 Examen físico

La examinación física tiene el objetivo de identificar o descartar los factores que pueden contribuir a la preocupación del paciente. Se debe realizar un examen extraoral y un examen intraoral. El examen extraoral debe incluir una inspección de la cabeza, la cara y el cuello en busca de traumatismos, tumores o evidencia de radioterapia previa. El cuello se evalúa para detectar indicios de bocio, linfadenopatía o linfadenitis. Se deben palpar los músculos de la masticación y los complejos articulares, además se debe evaluar la función de la mandíbula. Se recomienda exploración neurológica, incluyendo la evaluación de los nervios craneales. El examen intraoral debe evaluar la salud de la mucosa, observando cualquier cambio en el color, la consistencia o la textura; este examen también debe incluir una evaluación de la dentadura, el periodonto y cualquier prótesis removible. (118,119)

2.6.2 Estudios de laboratorio

La necesidad de realizar estudios de laboratorio debe guiarse por los resultados del historial médico y la exploración física. Cuando todos los hallazgos clínicos están dentro de los límites normales, se sugiere un enfoque más amplio de pruebas. (118)

Los estudios recomendados incluyen:

- Recuento completo de células sanguíneas
- Glucosa en sangre en ayunas
- Hemoglobina A1c
- Función tiroidea (T3/T4)
- Hierro sérico
- Ferritina

- IgE total
- Vitamina B6, vitamina B12 y vitamina D
- Anticuerpos antinucleares séricos
- Antígeno A y antígeno B relacionados con el síndrome de Sjögren (SSA/Ro y SSB/La)
- Velocidad de eritrosedimentación
- Anticuerpos séricos contra Helicobacter pylori y la candida oral
- Hisopos virales y bacterianos

Se han realizado varios intentos para identificar biomarcadores específicos para el SBU. Algunos candidatos prometedores incluyen la interleucina-18 (IL-8) una citoquina proinflamatoria asociada a la síntesis de IFN- γ . (120) La calicreína-13 (KIK) una serina proteasa implicada en la regulación de la inflamación. (121) La α -amilasa, una enzima relacionada con el estrés. (103) Estos candidatos están regulados al alza en la saliva de los pacientes con SBU en comparación con los sujetos control y pueden ser relevantes para la fisiopatología de la enfermedad. (102,103)

Los avances tecnológicos en neurofisiología clínica sugieren que las lecturas de la electrogustometría y los sensoriales (QST) para los umbrales de detección, pueden actuar como herramientas de diagnóstico sensibles, o herramientas que pueden utilizarse para identificar subtipos de SBU. (31)

2.6.3 Pruebas complementarias

Se sugieren exámenes imagenológicos del cerebro y tronco encefálico mediante TAC o RMN si la presentación del dolor es atípica comparado a una presentación normal. Esto puede incluir hallazgos de alteraciones sensoriales y/o motoras, cualquier otra evidencia que

sugiera una patología del sistema nervioso central o algún tipo de proceso neurodegenerativo. El estado de las estructuras salivales también puede identificarse en las imágenes apropiadas. La prueba cutánea de alérgenos puede ser útil en algunos casos. Esta prueba suele reservarse para los pacientes con evidencia de una lesión tisular asociada al liquen en la inspección visual de la cavidad oral. La sialometría o test de velocidad de flujo salival se sugiere para determinar si la sequedad oral es un factor clave. La cantidad de flujo de saliva varía de un individuo a otro y se correlaciona mal con el informe subjetivo de una boca seca. La biopsia de las glándulas salivales menores es necesaria para diagnosticar definitivamente el síndrome de Sjögren si se sospecha. Las pruebas psicométricas, que pueden incluir el SCL-90R, el MPI, la Escala de Ansiedad y Depresión del Hospital y el Inventario de Depresión de Beck, pueden considerarse para evaluar la influencia de factores psicológico. La evaluación del reflujos gastroesofágico también puede resultar útil en algunos pacientes. (118)

2.7 Tratamiento para el SBU

El primer paso en el tratamiento de los pacientes que presentan SBU es determinar si los síntomas están asociados a condiciones sistémicas o a factores locales, o si la causa es idiopática. (122)

Los enfoques terapéuticos actuales pueden dividirse en tres categorías: terapias tópicos, tratamientos sistémicos y estrategias conductuales. Para una visión general de las terapias tópicos y sistémicos, se deben considerar las ventajas y desventajas de cada una. (Tabla 9).

Tabla 9. Terapias tópicas y sistémicas para el Síndrome de Boca Urente.

Terapia: Medicación	Ventajas	Desventajas
Tópica		
Clonazepam	Alivia los síntomas asociados a SBU	Puede provocar somnolencia y sequedad de boca Posible dependencia Astenia
Capsaicina	Disminuye la sensación de ardor	Aumento de la sensación de ardor inmediatamente después de la aplicación tópica Dispepsia asociada a la terapia oral
Láser de baja intensidad (TLBI)	Disminuye la sensación de ardor	Parámetros óptimos no establecidos
Sistémico		
Clonazepam	Disminuye la sensación de ardor	No hay mejora en el estado de ánimo, el gusto o la xerostomía
Acido alfa lipoico (ALA)	Disminuye la sensación de ardor	Puede ser necesario utilizarlo junto con la terapia cognitivo conductual
Gabapentina	Mejora las puntuaciones de dolor, especialmente cuando se usa con ácido alfa lipoico	Somnolencia
Amitriptilina	Disminución del dolor	Puede provocar sequedad de boca Astenia

Fuente: Ritchie, A et al. Recent advances in the etiology and treatment of Burning Mouth Syndrome. 2018. (122)

Es importante señalar que es necesario seguir trabajando para determinar el tratamiento óptimo para el SBU, ya que una revisión sistemática del año 2016 de la base de

datos Cochrane de estudios publicados entre 1995 y 2015 encontró que faltan pruebas con respecto a las recomendaciones de tratamiento específicas para esta condición. (122)

2.7.1 Terapias tópicas

2.7.1.1 Clonazepam

El clonazepam es una benzodiazepina (BZD) que tiene efecto inhibitorio sobre el SNC y se usa ampliamente como agente ansiolítico. (123) Su mecanismo de acción se basa en aumentar la acción de GABA, el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC de mamíferos. GABA puede activar dos tipos de receptores, GABA_B y GABA_A, este último con función sináptica localizado en la membrana postsináptica. GABA_A es el receptor inhibitorio acoplado a un canal iónico más abundante en el SNC, es selectivo para iones cloro y es modulado alostéricamente por diferentes fármacos como las BZD. El acoplamiento de las BZD a su sitio de unión en el receptor GABA_A genera un incremento de la apertura del canal iónico respecto a cuando el receptor GABA_A se encuentra sólo en presencia de GABA. En otras palabras, las BZD potencian el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores GABA_A, lo que permite una mayor entrada de iones cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores y se produce un estado de inhibición neuronal. (Figura 10). (124)

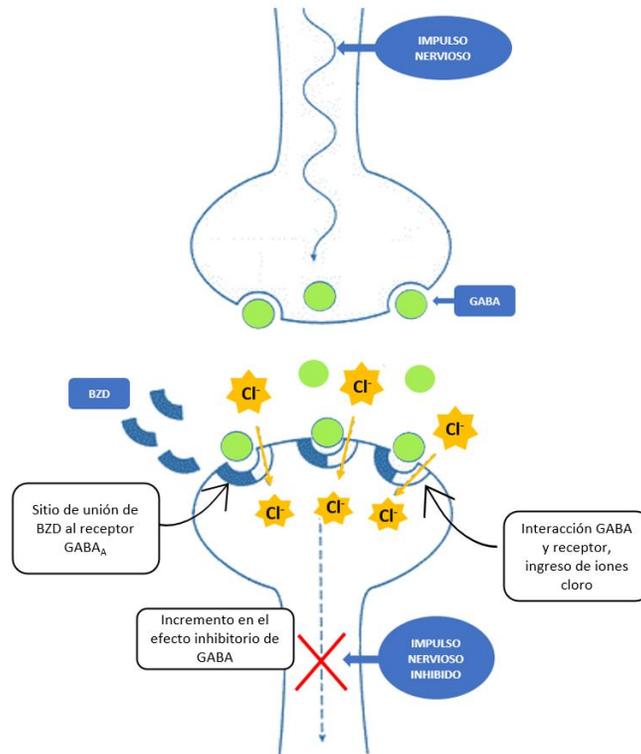


Figura 10. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas. El impulso nervioso hace que GABA se libere de la neurona y pase al espacio interneuronal, GABA reacciona con su receptor GABA_A esta reacción permite la entrada de iones cloro, esto inhibe o detiene el progreso del impulso nervioso. Fuente: Elaboración propia.

Cui Y. et al, realizó una investigación en base a estudios que evaluaban el tratamiento con clonazepam. Se concluyó que la dosis de tratamiento con clonazepam no fue completamente consistente en los estudios revisados. En tres de estos estudios, la dosis se aumentó gradualmente a lo largo del tratamiento; esto se permitía dentro de ciertos límites y parecía eficaz en algunos pacientes. Esto pudo sugerir que la dosis de clonazepam se correlaciona positivamente con su eficacia. Sin embargo, los resultados indican que la relación dosis-efecto de clonazepam y SBU es bastante compleja. Varias condiciones se manifestaron cuando la dosis de clonazepam varió de 0,25 a 2 mg diarios en diferentes pacientes; algunos pacientes informaron que sus síntomas desaparecieron por completo,

algunos sintieron que la sensación de ardor había aumentado, mientras que otros suspendieron el tratamiento a dosis <1 mg por día debido a efectos secundarios intolerables. Por lo tanto, es difícil llegar a conclusiones específicas con respecto a la relación dosis-efecto de clonazepam y SBU. (125)

Se estudiaron 48 pacientes con SBU, divididos en tratados con clonazepam tópico y otros tratados con placebo, durante 2 semanas. Los resultados mostraron una mejora del 72%, siendo los principales efectos secundarios xerostomía, somnolencia y aumento de ardor. (123)

Respecto a los predictores potenciales del resultado de la terapia con clonazepam, se evaluaron 100 pacientes con SBU y sugirieron que el fármaco tuvo mayor efecto en pacientes con mayor flujo salival, pacientes que eran más sintomáticos y pacientes que no usaban psicotrópicos. (126)

En el 2016 un metaanálisis reveló que el clonazepam reduce eficazmente los síntomas asociados con el SBU. Resultó que el clonazepam tópico era eficaz como tratamiento a corto plazo (<10 semanas) y a largo plazo (>10 semanas). Sus efectos secundarios incluían xerostomía, letargo y fatiga. Es importante informar a los pacientes que el clonazepam puede causar dependencia, ya que los síntomas pueden volver cuando se interrumpe la medicación. No obstante, el clonazepam tópico puede ser una buena opción cuando el paciente no quiere o no puede tomar medicamentos sistémicos (125)

2.7.1.2 Capsaicina

La capsaicina es un analgésico que actúa sobre las neuronas sensoriales aferentes para controlar el dolor neuropático. (127) Se une al TRPV1, inactivando así las respuestas neuronales al calor. La exposición prolongada a la capsaicina agota el TRPV1, lo que conduce a la desensibilización de los receptores del dolor. (128) La capsaicina se une al receptor TRPV1 de las fibras C, se inhibe la síntesis y el transporte axonal de la sustancia P, la cual media impulsos nociceptivos desde los sitios de estimulación periférica hacia el SNC. La mayoría de las fibras sensibles a la capsaicina terminan en nociceptores polimodales que responden a una amplia variedad de estímulos, entre ellos el calor. La capsaicina tópica induce una desensibilización selectiva y reversible de las terminaciones de las fibras C. (129)

El fármaco se utiliza en concentraciones que varían entre 0,025% y 0,075%. (129)

Tres estudios que examinaron la eficacia de la capsaicina revelaron una mejora significativa de los síntomas de ardor en comparación con el placebo. (128) Los efectos adversos incluyen una mayor sensación de ardor inmediatamente después de la aplicación de las formulaciones tópicas y dispepsia, especialmente si la capsaicina se ingiere en forma de capsula, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de trastornos gástricos. (130). Sin embargo, un estudio investigó el efecto de enjuagar la boca con soluciones que contengan GABA para contrarrestar el ardor inmediato que produce la capsaicina, se observó que GABA atenuaba significativamente los efectos de la capsaicina sobre los umbrales de detección de calor y umbrales de dolor por calor. (131)

2.7.1.3 Terapia laser de baja intensidad (TLBI)

Esta terapia se asocia con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y bioestimulantes. Reduce la sensación de ardor al aumentar la síntesis y liberación de serotonina y endorfinas y al disminuir la secreción de bradiquina. Además, La TLBI bloquea la despolarización de fibras C, que transmiten los estímulos de calor y dolor. (132)

Una revisión sistemática que evaluó la TLBI en pacientes con SBU indico que era eficaz para reducir la sensación urente. Sin embargo, se presentaron muchas variaciones en los parámetros óptimos para usar el láser, por lo que es necesario seguir desarrollando recomendaciones de tratamiento estandarizadas. (132)

2.7.2 Terapias sistémicas

2.7.2.1 Clonazepam

Un estudio de 100 pacientes descubrió que el clonazepam sistémico era más eficaz para los pacientes con una producción salival normal. (133) Aunque esta terapia parece ser eficaz para el tratamiento del dolor, los datos preliminares indican que el estado de ánimo, la disfunción del gusto y la xerostomía no mejoraron con el clonazepam sistémico. (134) No obstante, este fármaco puede ser una buena opción terapéutica a corto plazo para quienes padecen SBU. Es importante señalar que el uso de clonazepam sistémico a largo plazo aún no ha sido evaluado en profundidad. (128)

Las dosis estudiadas de clonazepam sistémico se encuentran entre 0,5-2 mg por día. (135)

2.7.2.2 Capsaicina

La administración sistémica de capsaicina se ha asociado a importante dolor gástrico. Sin embargo, el efecto toxico no se observa tras la administración tópica intraoral del fármaco. Debe investigarse si los beneficios potenciales del fármaco superan sus efectos negativos. (136)

Las dosis estudiadas de capsaicina sistémica se encuentran a una concentración de 0,25% en formato de cápsula. (135)

2.7.2.3 Acido alfa lipoico (ALA)

ALA es una coenzima mitocondrial con propiedades antioxidantes y neuroprotectoras que puede estimular la producción de factores de crecimiento neural. (128)

Existen estudios que aseguran que ALA ha demostrado a dosis de 600-800 mg por día una mejoría de la sintomatología a corto plazo con una eficacia entre el 55-90%. (135)

Los beneficios terapéuticos para el SBU no están claros. Un estudio indico que los dolores de cabeza y el malestar gástrico fueron los efectos secundarios más frecuentes reportados por la terapia con ALA, aunque estas diferencias no fueron significativas cuando

se compararon con el placebo. Aunque el ALA es prometedor para el tratamiento del SBU, se necesitan más estudios para establecer su eficacia en esta enfermedad. (130)

2.7.2.4 Gabapentina

La gabapentina pertenece al grupo de los gabapentinoides, principalmente anticonvulsivos que durante la última década han sido prescritos cada vez más para tratar el dolor. Se recomienda para tratar el dolor neuropático en adultos. (137)

Los gabapentinoides se unen a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes, que disminuye la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P. se cree que esto contribuye a sus propiedades anticonvulsivas, analgésicas y acciones ansiolíticas. (137)

En un ensayo cruzado controlado con placebo, se administró a los pacientes con SBU gabapentina, ALA o una combinación de ambos. Se obtuvo que el 50% de los pacientes del grupo de gabapentina presentó una mejora en las puntuaciones de dolor, frente al 15 % del grupo placebo. Cuando la gabapentina se administró junto con ALA, se reportó que un 70% de los pacientes tuvo una disminución de dolor. Se cree que esta opción terapéutica es especialmente prometedora, ya que es eficaz para afecciones relacionadas como la neuralgia glossofaríngea y el dolor neuropático general. (130)

Las dosis estudiadas de gabapentina en pacientes con SBU se encuentran entre 300-900 mg por día. (135)

2.7.2.5 Amitriptilina

Es un antidepresivo tricíclico con propiedades analgésicas. Su mecanismo de acción se basa en bloquear el transporte de serotonina y noradrenalina, y en menor medida de dopamina, de forma que no puedan ser enviados de vuelta a la neurona que envía señales para ser reutilizados, consiguiéndose así una mayor concentración del neurotransmisor, aumentando el nivel de la actividad neuronal y por tanto la mejora del estado de ánimo del paciente. (138) Además, actúan como antagonistas competitivos de los receptores colinérgicos alfa (alfa1 y alfa2), muscarínicos e histaminérgicos (H1) postsinápticos. (139)

Debido a su bloqueo de los receptores colinérgicos, estos fármacos pueden provocar visión borrosa, estreñimiento, xerostomía, confusión, retención urinaria y taquicardia. También pueden causar complicaciones cardiovasculares, incluidas arritmias. (140,141)

Un estudio retrospectivo comparó la eficacia de la amitriptilina y el clonazepam para reducir el dolor oral. Los pacientes fueron evaluados a las 6 semanas y a los 3 meses del tratamiento. Ambos grupos informaron una disminución del dolor en cada evaluación. Además, ambos grupos presentaron astenia como efecto secundario, y los que fueron tratados con amitriptilina también informaron sequedad de boca. Los resultados de este estudio sugieren que la amitriptilina puede ser un tratamiento eficaz para el dolor asociado a SBU, cuidando que la sequedad de boca no contribuya en las molestias orales cuando se administre a largo plazo. (142)

Las dosis estudiadas para amitriptilina en pacientes con SBU se encuentra entre 5-100 mg por día. (135)

2.7.3 Estrategias conductuales

La terapia cognitivo conductual (TCC) es un tratamiento psicológico utilizado para controlar la depresión y la ansiedad, así como los síntomas físicos. (143)

Las técnicas incluyen la biorretroalimentación, la relajación, la exposición y la reestructuración cognitiva. Las técnicas de relajación incluyen la relajación muscular progresiva y la respiración concentrada para aliviar el malestar, mientras que la reestructuración cognitiva busca identificar y modificar los pensamientos destructivos relacionados con los problemas emocionales y de comportamiento. (143)

En el contexto del SBU, es especialmente importante centrarse en la catastrofización del dolor. La catastrofización del dolor se define como una mayor orientación cognitivo-afectiva negativa hacia el dolor, y es uno de los predictores fisiológicos más sólidos de los resultados del dolor. (144)

La TCC requiere varias sesiones que se centran en la educación del paciente, la distracción, la evaluación de los pensamientos automáticos perjudiciales y la sustitución de esos pensamientos por otros más beneficiosos. (143)

Otros estudios sugieren que la terapia cognitiva en combinación con ALA puede ser más eficaz que cualquiera de los dos enfoques por separado, aunque se necesitan más estudios para determinar las combinaciones específicas que son óptimas para el manejo de SBU. (123)

2.7.4 Uso de cannabinoides en SBU

La analgesia es uno de los principales objetivos terapéuticos del sistema endocannabinoide y múltiples estudios han demostrado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático. (145)

La evidencia muestra que el sistema endocannabinoide tiene un papel importante en la homeostasis y neuro protección del sistema nervioso y su uso proporciona una combinación de propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anti apoptóticas. (146)

Los endocannabinoides liberados en las neuronas postsinápticas suprimen la liberación presináptica de neurotransmisores, por lo tanto, los cannabinoides pueden ser beneficiosos en el tratamiento de SBU al prevenir la excitotoxicidad inducida por glutamato. (147)

En modelos neurodegenerativos, los cannabinoides también pueden prevenir la neurotoxicidad relacionada con el estrés oxidativo al modular la señalización en el retículo endoplásmico, reduciendo la acumulación de ROS y la peroxidación lipídica, de este modo se logra la neuro protección. (148)

El sistema endocannabinoide también es clave en el inicio y termino de las respuestas del eje HPA a condiciones estresantes. (149) Debido a las funciones de este sistema en la conectividad del sistema nervioso, el procesamiento del dolor, el estrés, la cognición, el estado de ánimo y la depresión y ansiedad, se puede decir que el impacto de los cannabinoides es fundamental cuando se plantea el tratamiento para el SBU. (53)

Algunas pruebas indican que Sativex fármaco a base de cannabis aprobado para el tratamiento de la espasticidad y el dolor en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple, puede ser útil en el tratamiento del dolor neuropático del trigémino. (150)

Se demostró que la expresión de PEA, un compuesto similar a un endocannabinoide aumenta en el plasma de pacientes con SBU, y que esto se correlaciona con sintomatología depresiva. PEA tiene efectos antidepresivos potenciales y su papel terapéutico en el SBU y dolor orofacial neuropático justificaría una investigación completa. (151)

Finalmente, se puede decir que no existe un tratamiento que pueda ser efectivo para todos los pacientes con SBU. La heterogeneidad de este síndrome es la mayor barrera para llegar a la mejor terapia. La naturaleza del SBU es que es un síndrome que tiene varios factores causales, incluidos algunos de naturaleza psicosomática. Por lo tanto, la respuesta al tratamiento de los pacientes difiere según los factores patológicos individuales predominantes, como los componentes neuropáticos, la sensibilización central y las comorbilidades psiquiátricas. Se observan casos en la que la sintomatología del paciente se encuentra entrelazada complejamente, generando problemas de tratamiento que no pueden resolverse completamente con una sola terapia. (Tabla 10). (152)

Tabla 10. Resumen terapias propuesta por diversos autores.

Tratamiento	Resultado	Autor (es)
Clonazepam sistémico	Efecto inhibitorio sobre el SNC. Mayor efecto en pacientes con mayor flujo salival.	Miziara I et al. 2015 (123) Ko JY et al. 2012 (126)
Clonazepam tópico	Eficaz a corto y largo plazo. Buena opción cuando no se puede aplicar terapia sistémica. Efectos secundarios incluyen letargo, fatiga y dependencia.	Cui Y et al. 2016 (125)
Capsaicina sistémica	Inhibe liberación de Sustancia P. Produce irritación gástrica	Liu Y et al. 2012 (130)
Capsaicina tópica	Agota el TRPV1, desensibilizando los receptores del dolor. Uso limitado debido a exacerbación de sintomatología urente temporalmente. Sensación de ardor puede disminuir complementando con GABA.	Kisely S et al. 2016 (114) Zhang Y et al. 2018 (131)
Acido alfa lipoico (ALA)	Tiene propiedades antioxidantes y neuro protectoras. Beneficios terapéuticos para SBU requiere más estudios.	Kisely S et al. 2016 (128) Liu Y et al. 2018 (130)
Terapia cognitivo conductual (TCC)	Sustitución de pensamientos perjudiciales por otros más beneficiosos. Combinación con ALA es más eficaz.	Matsuoka H et al. 2017 (143) Miziara I et al. 2014 (123)
Cannabinoides (Sativex)	Útil en tratamiento del dolor neuropático del trigémino	Gajofatto A et al 2016 (150)

Fuente: Elaboración propia.

2.8 Pronóstico

El pronóstico es pobre con remisión espontánea del 3% de los pacientes dentro de los primeros 5 años posterior al inicio del SBU. (45)

Los pacientes con SBU que además presentan problemas psicológicos no responden bien al tratamiento. Se puede asociar un índice de mal pronóstico asociado con la hipocondría y otras fobias en los pacientes con SBU. Por lo tanto, es importante evaluar y manejar los problemas psicológicos en estos pacientes para mejorar el pronóstico. (126,133)

Los pacientes deben ser informados de que el SBU es una condición crónica que no tiene un tratamiento efectivo y que los tratamientos disponibles pueden en el mejor caso, aliviar el dolor. (45)

CONCLUSIONES

El dolor es un concepto subjetivo que abarca componentes fisiológicos y psicológicos, al cual cada persona le da un significado según su propia experiencia. Existen múltiples tipos de dolor, entre ellos se destaca el dolor crónico que puede ser considerado un trastorno multifactorial cuyos síntomas se asocian con reducciones importantes en la calidad de vida. En Chile, el dolor crónico tiene una alta prevalencia y se encuentra insuficientemente tratado.

El síndrome de boca urente consiste en la aparición de una sensación de ardor o quemazón en la mucosa de la cavidad oral en ausencia de signos clínicos que lo justifiquen. Las presentaciones clínicas de SBU son inconsistentes y varían de un paciente a otro, aun así se puede establecer una triada clásica para el SBU es dolor de mucosa oral, disgeusia y xerostomía.

La etiología del SBU sigue sin estar clara. Se cree que es una condición multifactorial que puede involucrar alteraciones hormonales, psicológicas, neurológicas e inmunológicas. Desde una perspectiva neuropática, el SBU se ha correlacionado con la disfunción del trigémino y la disfunción del sistema dopaminérgico estriatal. Respecto a la perspectiva psicológica, la correlación del SBU y factores psicológicos está bajo mucha investigación, con varios informes contradictorios publicados. Estos resultados contradictorios pueden explicarse por el hecho de que el SBU es un trastorno multifactorial; por lo tanto, diversos factores, incluidos los psicológicos, pueden afectar a los síntomas del SBU. La perspectiva inmunológica se centra en la desregulación en la expresión de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias asociada con el daño por estrés oxidativo que puede contribuir y agravar el dolor neuropático. Los trastornos endocrinos se encuentran dentro de los factores sistémicos relacionados con el SBU, se concluye que la menor producción de esteroides gonadales es inherente a la menopausia.

El diagnóstico para SBU es difícil, por lo cual se necesita mayor caracterización de este síndrome y herramientas diagnósticas para evitar retardar el inicio del tratamiento. Un diagnóstico erróneo de un verdadero SBU puede aumentar el tiempo y los costes económicos del paciente y del sistema sanitario.

Respecto al tratamiento se puede concluir que no existe un tratamiento que pueda ser efectivo para todos los pacientes con SBU, debido a esto se recomienda que los médicos no se sientan presionados para disminuir todos los síntomas de sus pacientes con SBU o para terminar el tratamiento rápidamente, ya que no solo se necesita manejar los síntomas de SBU, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–82.
2. Vidal Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2020;
3. Wilfredo J, Piérola Z. *Acta Med Per* 24(2) 2007 3 Bases fisiopatológicas del dolor
Physiopathological bases of the pain. 2007.
4. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630–5.
5. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *European Journal of Pain*. 2006 Feb;10(2):127–127.
6. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2019;26.
7. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19–27.
8. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003–7.
9. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):38–44.
10. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):45–52.
11. Benoliel R, Svensson P, Evers S, Wang SJ, Barke A, Korwisi B, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):60–8.

12. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):69–76.
13. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):77–82.
14. Bilbeny N, Miranda JP, Eberhard ME, Ahumada M, Méndez L, Orellana ME, et al. Survey of chronic pain in Chile – prevalence and treatment, impact on mood, daily activities and quality of life. *Scandinavian Journal of Pain*. 2018 Jul 26;18(3):449–56.
15. Tracey WD. Nociception. *Current Biology*. 2017 Feb;27(4):R129–33.
16. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010 Nov 1;120(11):3760–72.
17. Nilius B, Honoré E. Sensing pressure with ion channels. *Trends in Neurosciences*. 2012 Aug;35(8):477–86.
18. Pardo Fisher J, Suazo Cornejo G. Comparación del alivio del dolor postoperatorio con paracetamol versus ketoprofeno como analgesia preventiva en exodoncia simple de terceros molares maxilares en clínica de med de la facultad de odontología de la universidad finis terrae. universidad finis TERRAEFACULTAD DE ODONTOLOGÍA ESCUELA DE ODONTOLOGÍA [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 24]; Available from: <https://repositorio.uft.cl/xmlui/bitstream/handle/20.500.12254/459/Pardo-Suazo%202014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Wen S, Muñoz J, Mancilla M, Bornhardt T, Riveros A, Iturriaga V. Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura Mechanisms of Central Pain Modulation: Literature Review. Vol. 38, *Int. J. Morphol.* 2020.
20. Fenton BW, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain Management*. 2015 Jul;5(4):297–317.
21. Arévalo Piñeda YA. Nocicepción trigeminal de dexibuprofeno y nimesulida: Estudio isoblográfico empleando el test orofacial de la formalina. *Repositorio Universidad de Chile*. 2007;

22. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Medicine*. 2019 Dec 1;20(12):2421–37.
23. Vachon-Présseau E, Centeno MV, Ren W, Berger SE, Tétréault P, Ghantous M, et al. The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *Journal of Dental Research*. 2016 Jun 10;95(6):605–12.
24. Vachon-Présseau E, Centeno MV, Ren W, Berger SE, Tétréault P, Ghantous M, et al. The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *Journal of Dental Research*. 2016 Jun 10;95(6):605–12.
25. Lu C, Yang T, Zhao H, Zhang M, Meng F, Fu H, et al. Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. Vol. 32, *Neuroscience Bulletin*. Science Press; 2016. p. 191–201.
26. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 26;20(13):3130.
27. Nasri-Heir C, Zagury J, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. 2015;15(4):300.
28. Küstner C, Chimenos Küstner E. Boca seca y boca ardiente CONSIDERACIONES PREVIAS. Vol. 30, *Av. Odontoestomatol*. 2014.
29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 14;33(9):629–808.
30. María B, Echevarría C, de La H, Samper R, Reguera OG, Ramón L, et al. Factores asociados al síndrome de boca ardiente. Vol. 21. 2017.
31. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2017 Jun 15;37(7):627–47.
32. Santos AC, Millo López S, López Rodríguez A. *Ciencias Médicas de Pinar del Río*. Vol. 20, Julio-Agosto. 2016.
33. Contijoch Roqueta C, Izquierdo MF, Arrabal Solano L. Small fibre neuropathy: A review. Vol. 46, *Semergen*. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 277–82.

34. Rivera C, Droguett D, Arenas-Marquez M. Oral mucosal lesions in a Chilean elderly population: A retrospective study with a systematic review from thirteen countries. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017;0–0.
35. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sanchez-Siles M, Gomez-Garcia F. Burning mouth syndrome: An update. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2010;e562–8.
36. Aravindhana R, Vidyalakshmi S, Kumar M, Satheesh C, Balasubramaniam Am, Prasad Vs. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2014;6(5):21.
37. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1987 Jan;63(1):30–6.
38. Tatullo M, Scacco S, Lorusso M, Inchingolo F. Relationship between oxidative stress and “burning mouth syndrome” in female patients: A scientific hypothesis Evaluation of biocompatibility and osteoinductivity of innovative biomaterials for regenerative medicine applications View project Exosomes in Oral Medicine View project [Internet]. 2012. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/232225497>
39. Gurvits GE. Burning mouth syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(5):665.
40. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dental Clinics of North America*. 2018 Oct;62(4):585–96.
41. Tait RC, Ferguson M, Herndon CM. Chronic Orofacial Pain: Burning Mouth Syndrome and Other Neuropathic Disorders. 2017.
42. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *British Dental Journal*. 1989 Sep 23;167(6):197–200.
43. Coculescu E, Tovar S, Coculescu B. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. Vol. 7, *Journal of Medicine and Life*. 2014.
44. Koike K, Shinozaki T, Hara K, Noma N, Okada-Ogawa A, Asano M, et al. Immune and Endocrine Function in Patients With Burning Mouth Syndrome. *The Clinical Journal of Pain*. 2014 Feb;30(2):168–73.

45. Kim MJ, Kho HS. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. Vol. 21, *The Chinese journal of dental research : the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*. 2018. p. 9–19.
46. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *British Dental Journal*. 2014 Oct 10;217(7):E14–E14.
47. Mukatash-Nimri GE, Al-Nimri MA, Al-Jadeed OG, Al-Zobe ZR, Aburumman KK, Masarwa NA. Patients with burning mouth sensations. A clinical investigation of causative factors in a group of “complete denture wearers” Jordanian population. *The Saudi Dental Journal*. 2017 Jan;29(1):24–8.
48. Nasri-Heir C, Zagury J, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. 2015;15(4):300.
49. Kim Y, Kim HI, Kho HS. Characteristics of Men and Premenopausal Women With Burning Mouth Symptoms: A Case-Control Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014 May;54(5):888–98.
50. Ślebioda Z, Szponar E. Burning mouth syndrome – a common dental problem in perimenopausal women. *Menopausal Review*. 2014;3:198–202.
51. Kim HI, Kim YY, Chang JY, Ko JY, Kho HS. Salivary cortisol, 17 β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*. 2012 Sep;18(6):613–20.
52. Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of Salivary Cortisol and α -amylase Levels and Psychological Profiles in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Special Care in Dentistry*. 2017 May;37(3):120–5.
53. Pereira SR, Tello Velasquez J, Duggan S, Ivanisevic B, McKenna JP, McCreary C, et al. Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids. *European Journal of Neuroscience*. 2022 Feb 13;55(4):1032–50.
54. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017 Mar 11;37(3):265–77.

55. Eli I, Kleinhaus M, Baht R, Littner M. Antecedents of Burning Mouth Syndrome (Glossodynia)-Recent Life Events vs. Psychopathologic Aspects. *Journal of Dental Research*. 1994 Feb 8;73(2):567–72.
56. Hakeberg M, Hallberg LRM, Berggren U. Burning mouth syndrome: experiences from the perspective of female patients. *European Journal of Oral Sciences*. 2003 Aug;111(4):305–11.
57. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1995 Jan 2;53(1):7–11.
58. Trikkas G, Nikolatou O, Samara C, Bazopoulou-Kyrkanidou E, Rabavilas AD, Christodoulou GN. Glossodynia: Personality Characteristics and Psychopathology. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1996;65(3):163–8.
59. Tokura T, Kimura H, Ito M, Nagashima W, Sato N, Kimura Y, et al. Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015 May;78(5):495–8.
60. van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, Goubert L, van Houdenhove B. A confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain*. 2002 Apr;96(3):319–24.
61. Conrad R, Wegener I, Geiser F, Kleiman A. Temperament, Character, and Personality Disorders in Chronic Pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Mar 22;17(3):318.
62. Davies SJC, Underhill HC, Abdel-Karim A, Christmas DM, Bolea-Alamanac BM, Potokar J, et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2016 Feb 17;74(2):155–60.
63. Alain W, Thuan D, Christelle GR. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*. 2009;23(3):202–10.
64. Breier A. Experimental approaches to human stress research: Assessment of neurobiological mechanisms of stress in volunteers and psychiatric patients. *Biological Psychiatry*. 1989 Sep;26(5):438–62.
65. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, et al. Cortisol, the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio, and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients

- with Current Major Depressive Disorder Comorbid with Borderline Personality Disorder. *Biological Psychiatry*. 2006 Apr;59(7):667–71.
66. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008 Apr;105(4):460–5.
 67. Schöbel N, Kyereme J, Minovi A, Dazert S, Bartoshuk L, Hatt H. Sweet taste and chorda tympani transection alter capsaicin-induced lingual pain perception in adult human subjects. *Physiology & Behavior*. 2012 Oct;107(3):368–73.
 68. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The Effects of Topical Anesthesia on Oral Burning in Burning Mouth Syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov;855(1 OLFACATION AND):776–80.
 69. Tie k, Fast k, Kveton J. Anesthesia of chorda tympani nerve and effect on oral pain. *Chem Senses*. 1999;24:609.
 70. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen S, Laine M, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Diseases*. 2015 Nov;21(8):937–48.
 71. Bergdahl M, J. B. Perceived taste disturbance in adults: prevalence and association with oral and psychological factors and medication. *Clinical Oral Investigations*. 2002 Sep 1;6(3):145–9.
 72. Fehm-Wolfsdorf G, Scheible E, Zenz H, Born J, Fehm HL. Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*. 1989 Jan;14(6):433–40.
 73. Lambert G, Johansson M, Ågren H, Friberg P. Reduced Brain Norepinephrine and Dopamine Release in Treatment-Refractory Depressive Illness. *Archives of General Psychiatry*. 2000 Aug 1;57(8):787.
 74. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain*. 2010 Apr;149(1):27–32.
 75. Carlson C, Miller C, Reid K. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain*. 2000;14(1):59–64.

76. Drage LA, Rogers RS. Clinical Assessment and Outcome in 70 Patients With Complaints of Burning or Sore Mouth Symptoms. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999 Mar;74(3):223–8.
77. Merigo E, Manfredi M, Zanetti M, Miazza D, Pedrazzi G, Vescovi P. Burning mouth syndrome and personality profiles. *Minerva Stomatol*. 2007;56(4):159–67.
78. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric Comorbidity in Patients With Burning Mouth Syndrome. *Psychosomatic Medicine*. 1998;60(3):378–85.
79. Mendak Ziółko M, Konopka T, Bogucki ZA. Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2012 Sep;114(3):325–32.
80. Marbach JJ. Medically unexplained chronic orofacial pain . *Medical Clinics of North America*. 1999 May;83(3):691–710.
81. Grushka M, Sessle B. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*. 1991;35(1):171–84.
82. Rogulj AA, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Boras VV. Katastrofiziranje u bolesnika sa sindromom pekućih usta Catastrophizing in Patients with Burning Mouth Syndrome [Internet]. Vol. 48, *Acta stomatol Croat*. 2014. Available from: www.ascro.hr
83. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007 Feb 27;28(8):350–4.
84. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2012 Jan;123(1):71–7.
85. Morris Mizraji A, Bianchi R, Manns Freese A. Actas Odontológicas Sistema estomatognático Stomatognathic system. *Actas Odontológicas*. 2012;
86. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2016 May;42(4):244–53.
87. Chichorro JG, Porreca F, Sessle B. Mechanisms of craniofacial pain. *Cephalalgia*. 2017 Jun 25;37(7):613–26.
88. Contijoch Roqueta C, Izquierdo MF, Arrabal Solano L. Neuropatía de fibras pequeñas: una revisión. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020 May;46(4):277–82.

89. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology*. 2017 Nov;16(11):934–44.
90. Roldan CJ, Abdi S. Quantitative sensory testing in pain management. *Pain Management*. 2015 Nov;5(6):483–91.
91. 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. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2016 May;87–98.
92. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren’s syndrome or burning mouth syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017 Apr;123(4):482–95.
93. O’Neill F, Marshall A, Ferdousi M, Malik R. Corneal Confocal Microscopy Detects Small-Fiber Neuropathy in Burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2019 Jul;33(3):337–41.
94. Latorre G, González-García N, García-Ull J, González-Oria C, Porta-Etessam J, Molina FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2022 Jan;
95. Moisset X, Calbacho V, Torres P, Gremeau-Richard C, Dallel R. Co-occurrence of Pain Symptoms and Somatosensory Sensitivity in Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 2016 Sep 22;11(9):e0163449.
96. Silvestre FJ, Silvestre Rangil J, López Jornet P. Síndrome de boca ardiente: revisión y puesta al día. *Revista de Neurología*. 2015;60(10):457.
97. Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI, Cuadrado-Pérez ML, Guerrero Peral AL, Porta-Etessam J. Síndrome de boca ardiente: descripción clínica, planteamiento fisiopatológico y una nueva opción terapéutica. *Neurología*. 2017 May;32(4):219–23.
98. Barry A, O’Halloran KD, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Plasma IL-8 signature correlates with pain and depressive symptomatology in patients with burning

- mouth syndrome: Results from a pilot study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018 Feb;47(2):158–65.
99. Lechner J, von Baehr V. Peripheral Neuropathic Facial/Trigeminal Pain and RANTES/CCL5 in Jawbone Cavitation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1–9.
 100. Lewis SS, Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Constriction of the buccal branch of the facial nerve produces unilateral craniofacial allodynia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017 Aug;64:59–64.
 101. Kim MJ, Kim J, Chang JY, Kim YY, Kho HS. Polymorphisms of interleukin-1 β and MUC7 genes in burning mouth syndrome. *Clinical Oral Investigations*. 2017 Apr 1;21(3):949–55.
 102. Ji EH, Diep C, Liu T, Li H, Merrill R, Messadi D, et al. Potential protein biomarkers for burning mouth syndrome discovered by quantitative proteomics. *Molecular Pain*. 2017 Jan;13:174480691668679.
 103. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2016 Mar;45(3):231–6.
 104. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Relationships between oral MUC1 expression and salivary hormones in burning mouth syndrome. *Archives of Oral Biology*. 2017 Jun;78:58–64.
 105. Cabras T, Manconi B, Castagnola M, Sanna MT, Arba M, Acharya S, et al. Proteomics of the acid-soluble fraction of whole and major gland saliva in burning mouth syndrome patients. *Archives of Oral Biology*. 2019 Feb;98:148–55.
 106. Borelli V, Marchioli A, di Taranto R, Romano M, Chiandussi S, di Lenarda R, et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. *Oral Diseases*. 2010 May;16(4):365–74.
 107. Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidative stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017 May;46(5):387–92.

108. 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®*. 2022 Jan 2;40(1):79–87.
109. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Diseases*. 2018 May;24(4):638–49.
110. Almoznino G, Benoliel R, Sharav Y, Haviv Y. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: Characteristics and management possibilities. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Jun;33:39–50.
111. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*. 2017;2017:1–10.
112. Lopez-Jornet P, Molino Pagan D, Andujar Mateos P, Rodriguez Agudo C, Pons-Fuster A. Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome. *Geriatrics & Gerontology International*. 2015 Apr;15(4):490–5.
113. Albrecht U. Molecular Mechanisms in Mood Regulation Involving the Circadian Clock. *Frontiers in Neurology*. 2017 Feb 7;8.
114. Bortolato B, Berk M, Maes M, McIntyre R.S. McIntyre RS, Carvalho AF. Fibromyalgia and Bipolar Disorder: Emerging Epidemiological Associations and Shared Pathophysiology. *Current Molecular Medicine*. 2016 Feb 4;16(2):119–36.
115. Anyan J, Verwey M, Amir S. Individual differences in circadian locomotor parameters correlate with anxiety- and depression-like behavior. *PLOS ONE*. 2017 Aug 1;12(8):e0181375.
116. Gilron I, Ghasemlou N. Chronobiology of chronic pain. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2014 Dec;8(4):429–36.
117. Freilich JE, Kuten-Shorrer M, Treister NS, Woo SB, Villa A. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2020 Feb;129(2):120–4.
118. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dental Clinics of North America*. 2018 Oct;62(4):585–96.
119. Klein B, Thoppay JR, de Rossi SS, Ciarrocca K. Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic Clinics*. 2020 Oct;38(4):477–83.

120. Banu S, Jabir NR, Mohan R, Manjunath NC, Kamal MA, Vinod Kumar KR, et al. Correlation of Toll-Like Receptor 4, Interleukin-18, Transaminases, and Uric Acid in Patients With Chronic Periodontitis and Healthy Adults. *Journal of Periodontology*. 2015 Mar;86(3):431–9.
121. Ehrenfeld P, Bhoola KD, Matus CE, Figueroa CD. Functional interrelationships between the kallikrein-related peptidases family and the classical kinin system in the human neutrophil. *Biological Chemistry*. 2018 Sep 25;399(9):925–35.
122. Ritchie A, Kramer JM. Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Journal of Dental Research*. 2018 Oct 18;97(11):1193–9.
123. Miziara I, Chagury A, Vargas C, Freitas L, Mahmoud A. Therapeutic Options in Idiopathic Burning Mouth Syndrome: Literature Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2014 Jul 9;19(01):086–9.
124. Rosas-Gutiérrez I, Simón-Arceo K, Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. Vol. 325, Actualización por temas Salud Mental. 2013.
125. Cui Y, Xu H, Chen F, Liu J, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Diseases*. 2016 Sep;22(6):503–11.
126. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012 Nov;55(3):755–61.
127. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology*. 2012 Jun;29(2):84–9.
128. Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2016 Jul;86:39–46.
129. Silvestre FJ, Silvestre Rangil J, Tamarit Santafe C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;e1–4.
130. Liu Y, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman J. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Diseases*. 2018 Apr;24(3):325–34.

131. 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. *European Journal of Pain*. 2018 Feb 11;22(2):393–401.
132. 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 and Photodynamic Therapy*. 2017 Mar;17:188–93.
133. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012 Nov;55(3):755–61.
134. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012 Apr;122(4):813–6.
135. Cembrero-Saralegui H, Imbernón-Moya A. FR–Glosodinia: novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017 Jan;108(1):63–4.
136. 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. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012 Apr;41(4):281–7.
137. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ*. 2020 Apr 28;m1315.
138. García-Burgos A, González-Herrera LJ. Mecanismos de acción de los fármacos antidepressivos. *Revista Ciencia UANL*. 2019 Feb 28;22(93).
139. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1–21.
140. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *European Heart Journal*. 2014 May 2;35(20):1306–15.
141. Guloglu C, Orak M, Ustundag M, Altunci YA. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal*. 2011 Apr 1;28(4):296–9.

142. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Nov;46(11):1505–11.
143. Matsuoka H, Chiba I, Sakano Y, Toyofuku A, Abiko Y. Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. *BioPsychoSocial Medicine*. 2017 Dec 13;11(1):18.
144. Schütze R, Rees C, Smith A, Slater H, Campbell JM, O’Sullivan P. How Can We Best Reduce Pain Catastrophizing in Adults With Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*. 2018 Mar;19(3):233–56.
145. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: Cannabinoids as a therapeutic avenue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014 Oct;55:72–8.
146. Xu JY, Chen C. Endocannabinoids in Synaptic Plasticity and Neuroprotection. *The Neuroscientist*. 2015 Apr 25;21(2):152–68.
147. Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2014;90(7):235–50.
148. Vrechi TA, Crunfli F, Costa AP, Torráo AS. Cannabinoid Receptor Type 1 Agonist ACEA Protects Neurons from Death and Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Related Apoptotic Pathway Signaling. *Neurotoxicity Research*. 2018 May 13;33(4):846–55.
149. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan 12;41(1):80–102.
150. Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016 Jul;8:64–5.
151. de Gregorio D, Manchia M, Carpiello B, Valtorta F, Nobile M, Gobbi G, et al. Role of palmitoylethanolamide (PEA) in depression: Translational evidence. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Aug;255:195–200.
152. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013 Jul 30;14(7):502–11.