

Clonazepamaren eraginkortasuna aho suminduaren sindromearen tratamenduan: errebisio bibliografikoa

Efficacy of clonazepam in the treatment of burning mouth syndrome: literature review

Ainhoa Ruiz-Guerrero¹, Maialen Mendizabal-Iraeta², Javier Alberdi-Navarro²

¹Odontologiako Gradua, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU)

²Estomatologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea

javier.alberdi@ehu.eus

Laburpena

Aho suminduaren sindromea (ASS) aho barruko sumindura edo disestesia-sentsazioa bezala definitzen da, egunero gutxienez 2 orduz errepikatzen dena, 3 hilabete baino gehiagoz eta klinikoki kausazko lesiorik gabekoa. Sindromearen fisiopatologia ez dago argi, eta ondorioz, ez dago guztiz eraginkorra den tratamendurik. Lan honen helburua da aho suminduaren sindromearen clonazepamaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna aztertzea. Horretarako PubMed orrian "BURNING MOUTH SYNDROME" AND "CLONAZEPAM" bilaketa egin da. Barneratze- eta baztertze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikulua ikertu dira. Ikerketen arteko heterogeneotasuna handia da, eta horrek zailtzen du artikulua haien artean konparatzea. Artikulu bakoitzeko clonazepama agintzeko erabilitako jarraibideak eta emaitzak aztertzeko erak oso aldakorak izan dira. Hala ere, clonazepama eraginkorra izan da ikerketa guztietan, batean izan ezik. Beraz, ondorioztatu da clonazepama eraginkorra dela aho suminduaren sindromea tratatzeko, baina ikerketa gehiago behar direla horren dosiak, jarraibideak eta tratamenduaren iraupena zehazteko.

Gako-hitzak: aho suminduaren sindromea, clonazepam, eraginkortasuna.

Abstract

Burning mouth syndrome (BMS) is defined as a burning sensation or intraoral dysaesthesia, recurring at least 2 hours daily for more than 3 months and clinically without causal lesions. Its pathophysiology is unclear, so there is no fully effective treatment. The aim of this work is to study the efficacy of clonazepam treatment in burning mouth syndrome. To this end, a search for 'BURNING MOUTH SYNDROME' AND 'CLONAZEPAM' was carried out on PubMed. After applying the inclusion and exclusion criteria, 17 studies were analysed. The great heterogeneity between the studies makes it difficult to compare them. The guidelines used to prescribe clonazepam in each article and the ways of analysing the results varied widely. However, clonazepam has been effective in all but one of the studies. It is therefore concluded that clonazepam is effective in the treatment of burning mouth syndrome, but more research is needed to determine doses, guidelines and duration of treatment.

Keywords: Burning mouth syndrome, clonazepam, effectiveness.

Bidalia: 25/02/06

Onartua: 25/07/07

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.5212>

1. Sarrera

Aho suminduaren sindromea (ASS) aho barruko sumindura edo disestesiasentsazioa bezala definitzen da, egunero gutxienez 2 orduz errepikatzen dena, 3 hilabete baino gehiagoz, kausazko lesio nabarmenik gabe azterketa eta ikerketa klinikoa (1).

ASSa alde bikoa izaten da, eta haren intentsitateak gorabeherak izan ohi ditu. Lokalizazio unilaterala posiblea izan arren, beti da nerbio periferikoen anatomiarekiko independentea. Kokapenik ohikoena mihia izaten da, batez ere, mihiaren punta eta aurreko bi herenak. Erredurarekin batera, xerostomia, disestesias eta dastamenaren alterazioa egon daitezke. Gainera, aho suminduaren sindromea aldaketa somatosentsorialekin edo gabe ager daiteke. Aipatzekoa da sintomen hasiera pazienteen erdietan berez agertzen dela, baina heren batek hartz-prozedura batekin edo beste faktore mediko abiarazle batekin lotzen duela mina (2). Prebalentzia handia dago emakume perimenopausikoen artean, eta azterlan batzuek nahasmendu psikosozial eta psikiko komorbidoak erakusten dituzte (3). Laborategiko eta garun-irudiko ikerketa berriek aldaketak adierazi dituzte nerbio-sistema zentral eta periferikoetan (4,5). Hortaz, diagnostikoa eta tratamendua zailak dira oraindik, eta tratamenduei emandako erantzunak mugatuak izan dira. Bitartean, ASSaren tratamenduari buruzko hainbat ikerketa egin dira; horien artean, clonazepam bidezko terapia, eragin terapeutiko nahiko sendoak frogatu dituen (6).

1.1. Etiopatogenia eta fisiopatologia

ASSaren etiopatogenia ikertu izan denetan ez da kausa izan daitekeen ezer finkorik topatu. Hasiera batean, ASSaren patogenia neuropatia-funts komun bat iradokitzen zen eta, horregatik, egokiagoa zirudien ASSaren bi forma klinikiko ezagutzea: "ASS primarioa" edo kausa organiko lokalak/sistemikoak identifikatu ezin zirenean, ASS esentziala/idiopatikoa da; eta "ASS sekundarioa", baldintza patologiko lokalen/sistemikoen ondoriozkoa eta, beraz, etiologiara bideratutako tratamenduarekiko sentikorra izan zitekeena. Irizpide horien arabera, ASS "idiopatikoa" eta "sekundarioa" "entitate patologiko" beraren bi azpitalde desberdin izan zitezkeen (7). ASS sekundarioa sortzeko gai ziren faktoreak lokalak (kandidiasia, liken laua, hiposialia) edo sistemikoak (medikazioak, anemia, B12 bitaminaren edo azido folikoaren defizientziak, Sjögren-en sindromea, diabetesa, hanka urdurien sindromea) izan zitezkeela deskribatu zen (2). Gaur egun idiopatikoa eta sekundario moduan ez dira bereizten, behin etiologia tratatuta desagertzen bada ASS moduan ezin delako diagnostikatu irizpide diagnostikoen arabera, eta aldiz, etiologiatzat hartu den hori tratatuta sintomak mantentzen badira, funtsezko etiologia beste bat izan daitekeela ulertzen delako eta hau ASS idiopatikotzat hartu behar delako.

ASSaren fisiopatologia hein handi batean ezezaguna da, baina azken urteetan egindako aurrerakuntzei esker, badirudi ASSan alterazio neuropatikoak daudela. ASSa duten paziente gehienetan mekanismo neurogenikoen ebidentzia gero eta handiagoa den arren, ASSa duten pazienteen azpitalde txiki bat dago ($\approx$ % 15), neurketa neurofisiologikoetan eta proba sentorial kuantitatiboen (PSK) neurketeetan anomaliarik erakusten ez duena (4).

Enbor entzefalikoaren erreflexuen erregistroek kalte-zeinuak erakutsi dituzte trigeminoaren nerbioan edo enbor entzefalikoaren zirkuituetan ASSa duten paziente tipikoen % 20ren inguruan. PSK eta mihiko mukosaren biopsiek are gehiago argitu dute nerbio-sistema periferikoak ASSaren minean duen eragina. Biopsiek erakutsi dute ASSa duten pazienteen mihipeko mukosan diametro txikiko epiteliointzak nabarmen galtzen direla. ASSa duten paziente gehienek hipoestesia erakusten dute PSKan, bereziki kalterik gabeko hozteari eta berotzeari eta, neurri txikiagoan, hipoalgesiari dagokienez (8). Horrez gain, AASa duten pazienteetan PSKan adierazten diren proga termikoaren alterazioak mingainaren epitelioko A δ nerbio-zuntz txikien kalte fokalaren ondorio dira (9).

Interesgarria da jakitea ASSan, hoztean eragina duten A δ -en aferenteen zuntzak C zuntzak baino maitago kaltetuta daudenez, desoreka bat gertatzen dela zuntz txikiak nerbio-sistema zentralera sartzean. Baldintza normalean A δ zuntzek C nozizeptoreen seinaleztapen polimodalaren inhibizio tonikoa eragiten dutenez, A δ zuntz-sistemaren kalte mota horrek, C zuntzen funtzioa nolabait zainduta, min sutuaren etengabeko sententzioa eragin dezake ASSan, min zentralaren antzera, sistemaren desinhibizioagatik (8).

Modalitate termikoetan funtzioa galtzeaz gain, PSKak funtzio-irabazia erakutsi du ASSa duten pazienteen proportzio txiki batean, hala nola beroarekiko hiperalgesian (10).

Erresonantzia magnetiko funtzionalarekin lortutako garun-irudiek egiaztatu dute ASSa duten pazienteek garun osoan, eta, bereziki, talamoan, garuna aktibatzearen eredu gutxituak dituztela, beste jatorri batzuetako min neuropatikoak duten pazienteen antzekoak (11).

Beste ikerketa batzuen arabera, mihi-nerbioaren blokeoak mina murrizten du ASSa duten pazienteen % 50ean, beste erdiek, berriz, min-intentsitate berdinarekin jarraitzen dute edo okerrera egiten dute. Beraz, mina murrizten den pazienteetan prozesu fisiopatologikoa nerbio-sistema periferikoan (NSP) gertatzen dela ulertzen da eta besteetan, ostera, nerbio-sistema zentralak (NSZ) eragin handiagoa daukala. Gainera, aipatzekoa da depresioa eta antsietatea gehiago agertzen direla zentralako taldeetan (12).

Zenbait ikerketatan argitaratu zuten dopamina endogenoaren agortze bat dagoela putamenean. Horrek honako hipotesi hau garatzera eraman zuen: dopamina-opioide zerebralaren bidezko minaren kontrol inhibitzaile endogenoaren eraginkortasun eskasak pazienteari min neuropatiko kronikoa eragin diezaioke (8). Garuneko tonu dopaminergikoa baxu izatea nortasun-ezaugarri askorekin eta nahasmendu psikiatrikoekin lotu izan da ASSa duten pazienteetan (13). Beraz, garuneko jardura dopaminergiko endogenoa gutxitua izateak min kronikoarekiko zein depresioarekiko kalteberatasun-bide partekatua izan lezake, eta horrek azalduko luke afekzio horien komorbilitatea (4).

1.2. Epidemiologia

Epidemiologia oso aldakorra izan da erabilitako irizpide diagnostikoen arabera (13), izan ere, % 1,73ren eta % 7,72ren artekoa dela uste da (14). Ohikoagoa da 50 urte baino gehiago duten emakumeetan, zehazki, emakume perimenopausikoetan (3,5). Sintomak, normalean, klimaterioa izan baino 3 urte lehenago edo 12 urte geroago has daitezke (14,16). Hala ere, gizonek ere gara dezakete aho suminduaren sindromea, 1:7 bitarteko erlazioan gutxi gorabehera, emakumeekin alderatuta. Adinak aurrera egin ahala, badirudi prebalentziak gora egiten duela. Edozein adin-talderi eragin diezaioke, nahiz eta batez besteko adina 61 urtekoa izan. ASSa oso gutxitan agertzen da 30 urte bete aurretik (14).

1.3. Zeinu klinikoak eta sintomak

ASSa deskribatzeko gehien erabiltzen den terminoa sumindura da. Hala ere, beste zenbait deskriptore ere erabiltzen dira: “ziztakaria”, “pultsakaria”, “gogaikarria”, edo “inurridura edo hareasententzioa” (4,5). Sintoma sententzialak ditu ASSak, hala nola min sutua, disgeusia, disestesiala, dastamenaren galera edota parestesia (17). Mina, batez ere, alde bikoa eta simetrikoa izan ohi da eta paziente gehienek mina nabaritzen dute ahoaren leku batean baino gehiagotan. Leku horiek mihiaren punta (% 71), ezpainak (% 50), mihiaren alboko ertzak (% 46), mihiaren gainaldea (% 46), ahosabaia (% 46), goi-hezur albeolarreko oia (% 25), aho-mukosa (% 21), behe-hezur albeolarreko oia (% 19), eztarria (% 19) eta aho osoa eta eztarria (% 7) dira (18).

Oro har, minak egunean zehar okertzeko joera du; hau da, pazienteek, gehienetan, ez dute minik izaten gauean eta esnatzean, edo intentsitate baxuagokoa izaten da, baina patroia desberdinak ere agertzen dira. Pazienteen ia erdiek min gutxiago nabaritzen dute gauean goizarekin edo

arratsaldearekin alderatuta, edo minaren intentsitate berdina nabaritzen dute egun osoan zehar. Paziente gehienek eguneroko min iraunkorra baina aldizkakoa deskribatzen dute (19).

ASSa duten pazienteen % 50i, sintomak berez hasten zaizkio, ez baitute faktore identifikagarri eragilerik izaten. Bestalde, pazienteen herenek sintomen hasiera hortz-prozedura batekin edo beste faktore mediko abiarazle batekin lotzen dute. Behin sumindura hasten denean, urte askotan mantendu ohi da (16). Zenbait kasutan sintomen berezko igorpena gertatu da, baina duela gutxi egindako bost urteko ikerketa baten arabera, ebazpena, berezkoa edo tratamenduaren ondoriozkoa, kasuen ehuneko bostean baino gutxiagotan gertatzen da (20).

Paziente gehienetan, sumin-sentsazioa areagotu egiten da tentsioarekin, nekearekin, hizketarekin edota elikagai beroekin. Era berean, sumin-sentsazioa loarekin, otorduekin, elikagai hotzekin, lanarekin, distrakzioarekin eta alkoholarekin murrizten da (21). Aho-lehortasuna ohiko kexa da, eta % 46ren eta % 70en arteko prebalentzia du ASSan (3). Listu-fluxu ez-estimulatua murriztuta dago ASSa duten pazienteetan, kontrolekin alderatuta; baina listu-fluxu estimlatuak, berriz, ez du murriztapenik aurkezten. Hori horrela, listu-funtzioa mantenduta dagoela adierazi da, baina listu-fluxu ez-estimulatua murriztuta izateak pazienteek nabaritzen duten xerostomia azal dezake (22,23). Bestalde, disgeusia ASSa duten pazienteen bi herenek baino gehiagok dute. Disgeusiaren izaera asko aldatzen da ASSa duten pazienteen artean. Gustuaren modalitate guztiei eragin diezaike, baina sarriago deskribatzen da zapore "mingotsa" edo "metalikoa" (21).

Askotan, ASSa egoera psikologiko ezberdinekin lotu izan da, baina faktore psikologikoak edota emozionalak, nortasun-ezaugarriak edo bizi-gertakariak ezin dira zuzenean ASSaren kausatzat hartu. Hala ere, faktore psikosozialek zenbait gizabanako bultza ditzakete min mota hori pairatzera, eta, sintomak ezarri ondoren, afekzioa iraunaraz dezakete (4).

1.4. Irizpide diagnostikoak

International Classification of Orofacial Pain (ICOP) sailkapenaren azken edizioaren arabera ASSaren irizpide diagnostikoak hauek dira (1) (1. taula).

1. taula. ASSaren irizpide diagnostikoak (1).

A)	Ahoko mina, B eta C irizpideak betetzen dituen.
B)	Eguneroko min errepikaria, egunean 2 ordu baino gehiagoz, 3 hilabete baino gehiagoz.
C)	Minak 2 ezaugarri hauek ditu: 1. Erredura. 2. Aho-mukosan superfizialki nabaritzea.
D)	Aho-mukosak itxura normala du, eta miaketa klinikoa, proba sentsorialak barne, normalak dira.
E)	Ez dauka beste diagnostiko aproposagorik ICOP edo ICHD-3-n.

1.5. Aho suminduaren sindromearen maneia: tratamendu-aukerak

Sindrome honentzako tratamendu guztiz efektiborik oraindik ez da topatu, eta ez dago behin betiko sendabiderik. Ondorioz, ASSari lotutako faktoreek eta paziente horietan hautemandako nahasmendu psikologikoek arreta handia merezi dute tratamenduaren unean (7).

Sindrome mingarri honen izaera kronikoa dela eta, prozedura terapeutikoak sintoma nagusiaren tratamenduan zentratu behar izan dira bereziki (mina). Horretarako, zenbait farmako erabili izan dira (6).

Kapsaizina P substantziaren biosintesia eta garraio axiala inhibitzen dituen substantzia da. TRPV1 kanalen Ca^{2+} -ren mendeko desentsibilizazio selektiboa eta itzulgarria eraginez analgesia eragiten du (24). Hobekuntza mugatua da, sintomak ez direlako erabat igortzen eta hobekuntza ez delako denboran mantentzen. Gainera, jakinarazi da paziente batzuek min sutsu iraunkorra sentitzen dutela kapsaizina behin eta berriz aplikatu ondoren (25).

Clonazepam ASSan erabiltzen den beste tratamendu mota bat da eta sistemikoki, topikoki edo konbinatuta eman izan da (26). Clonazepam, 5-(2-klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, gehien erabiltzen den benzodiazepinetako bat da eta GABA (azido gamma-aminobutirikoa) moduladorea eta antikonbultsiboa da. Ikerketek iradoki dute clonazepam beste benzodiazepina batzuk baino eraginkorragoa dela ASSaren sintomak kontrolatzeko. Horren arrazoi posibleak dira: clonazepamak benzodiazepinen hartzaile zentralean bat egiteko joera duela, garuneko sistema serotoninergikoan eragin handia duela eta erdibizitza luzeagoa duela, eta horrek, abstinentziaren albo-ondorio gutxiago eragiten ditu eten ondoren (27). Clonazepam topikoa etiologian oinarritutako modalitate hipotetiko bat da, eta albo-ondorio mugatuak ditu. Clonazepamaren efektu sistemiko eta topiko hori GABA hartzaileen gaineko ekintza agonistaren bidez gauzatzen dela uste da (26) eta GABA hartzaileak ahoko mina eta dastamena seinaleztatzeko bideetan zehar banatuta daude (28). Zenbait ikerketak adierazten dute GABArek analogoen aplikazio topikoak murriztu egiten duela min sumingarri esperimentalak (27,29).

Antidepressiboak ere erabiltzen dira ASSa tratatzeko. Ikerketek erakutsi dute antidepressibo triziklikoek (adibidez, amitriptilina) ASSa duten pazienteen kopuru esanguratsu batean mina arintzen dutela (30).

Azido alfa-lipoikoa (AAL) zelula-barneko glutatioi-mailak handitzeko gai den antioxidatzailea da eta erradikal askeak desagerrarazteko gai da, nerbio-konponketan jardura bat eraginez. Aztertu da eraginkorragoa dela AAL psikoterapiarekin batera ematen denean (31).

Azkenik, pazienteek terapia "kognitiboak" edo "kognitibo-konduktualak" jasan behar dituzte; izan ere, litekeena da ASSaren espektroan minaren osagai psikogeno indartsu eta konplexua izatea (7).

Funtsezkoa da aho suminduaren sindromearen tratamenduan clonazepamaren erabilera ikertzea, baldintza kroniko horrek pazienteen bizi-kalitatean eragin negatiboa duelako. Gainera, oraindik, ASSaren fisiopatologia ez da erabat ulertzen eta ez dago guztiz eraginkorra den tratamendurik. Clonazepamak sintomak arindu ditzakeela erakutsi du, baina ez dago protokolo estandarizaturik farmako honekin ASSa tratatzeko. Horren ondorioz, aho suminduaren sindromea clonazepamarekin tratatzen duten ikerketen bilaketa egin da.

2. Helburuak

Clonazepamaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna aztertzea aho suminduaren sindromean, eta horretarako, clonazepamarako protokolo eraginkor eta seguru bat ezartzea proposatzen da, tratamenduaren dosia, maiztasuna eta iraupena zehaztuz. Era berean, clonazepam topikoaren formulazio desberdinak alderatzea da helburua, aho suminduaren sindromearen mina murrizteko eraginkorrena zein den zehaztuz. Halaber, mina ez den sintometan clonazepamaren eraginkortasuna zehaztea planteatzen da, eta clonazepam etengabe erabiltzeak epe luzera izan ditzakeen ondorio kaltegarriak ikertzea ere garrantzitsua da. Gainera, clonazepamaren tratamendua eten ondoren aho suminduaren sindromearen sintomak arintzean dituen ondorio onuragarrien iraupena zehaztea bilatzen da, eta azkenik, aho suminduaren sindromea duten pazienteetan clonazepam bidezko tratamenduaren erantzun positiboa aurreikus dezaketen faktore demografikoak edo klinikoak aztertzea.

3. Materiala eta metodoak

Hurrengo galdera klinikotik abiatuta *“Eraginkorra da clonazepamaren tratamendua aho suminduaren sindromea duten pazienteetan?”* PICO galdera planteatu zen, lanaren bilaketa bideratzeko asmoarekin (2. taula).

2. taula. PICO galdera.

Pazientea (P)	Aho suminduaren sindromea duten pazienteak
Interbentzioa (I)	Clonazepam
Konparazioa (C)	Ez da aplikatzen
Emaitzak (O)	Minaren murrizketa

PICO galderari erantzuten zion bilaketa bat egin zen 2023ko irailaren 29an PubMed orrian. Bilaketa elektronikoan erabilitako hitz gakoak *“BURNING MOUTH SYNDROME”* eta *“CLONAZEPAM”* izan ziren eta egindako bilaketa *“BURNING MOUTH SYNDROME” AND “CLONAZEPAM”* izan zen. Hasierako bilaketan 88 artikuluz zeuden eta barneratze- eta baztertze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikuluz geratu ziren.

Barneratze-irizpideak:

- 1) Aho suminduaren sindromearekin diagnostikatutako pazienteak izatea.
- 2) Ingelesez idatzita egotea.
- 3) Ikerketa primarioak izatea: ikerketa deskriptibo erretrospektiboak, ausazko entsegu klinikoak, kasu-kontrol ikerketak eta ikerketa kliniko ez kontrolatuak.
- 4) Clonazepamaren eraginkortasuna aztertzea.
- 5) Gizakiekin egindako ikerketak izatea.
- 6) Azken 25 urteetan argitaratutako artikuluz izatea (1998-2023).

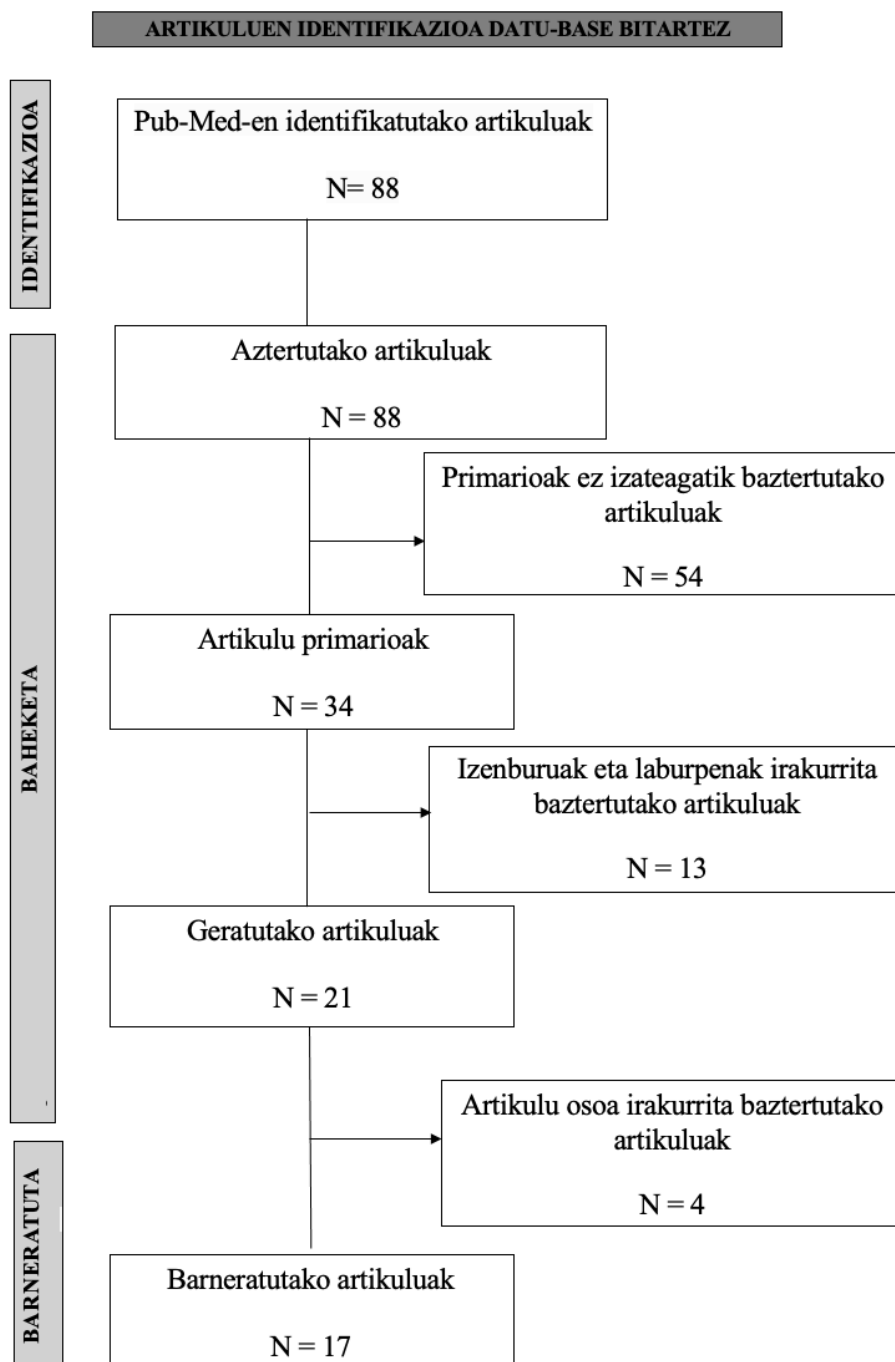
Baztertze-irizpideak:

- 1) Ikerketa sistematikoak, meta-analisiak, editorearentzako gutunak, errebisio narratiboak, kasu-informeak eta iruzkinak.
- 2) Clonazepamaren beste tratamenduren batekin elkartuta aztertzea.

4. Emaitzak

Guztira 17 artikuluz aztertu dira, 1998 eta 2023 bitartean argitaratuak izan direnak. Aztertu diren ikerketen artean heterogeneotasun handia dago eta horregatik, emaitzak azaltzeko orduan ikerketa motaren arabera sailkatu dira. 7 ikerketa deskriptibo erretrospektiboak dira, beste 7 ausazko saiakuntza klinikoak eta 3 ikerketa kliniko ez-kontrolatuak. Artikuluak lortzeko jarraitutako prozesua PRISMA fluxu-diagraman agertzen da (32) (1. irudia).

1. irudia. PRISMA fluxu-diagrama.



Lehenik, ikerketa deskriptibo erretrospektiboen emaitzak aztertuko dira (3. taula).

3. taula. Ikerketa deskriptibo erretrospektiboen emaitzak.

IKERTZAILEAK	N	TRATAMENDUA	EMAITZAK			ALBO-ONDORIOAK
Shin <i>et al.</i> 2023 (33)	41	Clonazepam ahoan disolbatu eta irentsi. 0,75 mg 2 astez (1-1-1). 1,5 mg beste 4 astez (1-1-1).	% 78k hobekuntza suminduran	IEA tdu. aurretik 6,56	Sumindura + dastamenaren alterazioa: IEA aldaketa esanguratsua (p = 0,02)	Ez
				IEA tdu. ondoren (6 aste) 5,34		
			Listu-fluxu + disgeusia hobekuntza: ez esanguratsua			
			Egoera psikologikoaren arabera hobekuntza: ez esanguratsua			
Rossella <i>et al.</i> 2022 (34)	82	Clonazepam topikoa. 5 ml soluzioa, 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa. 5 minutuko irakuzketa eta bota. 4 aldiz/egunean, beharraren arabera.	Sintomen intentsitatea tdu. aurretik eta ondoren ZBEaren arabera (6 hilabetera) 4,5 vs 3,0 (p < ,001)			Ez
Fenelon <i>et al.</i> 2017 (35)	23	Clonazepam 0,1 mg-ko 10 tanta lotara joan aurretik (0-0-1).	HZE tdu. aurretik 7,1 ± 2,0 → 6 astera 4,9 ± 2,4 (p < 0,0001)→ 3 hilabetera 4,4 ± 2,0 (p = 0,224).			% 30,4. Albo-ondorio larririk ez. Astenia ohikoena (% 8,7).
Kuten-Shorrer <i>et al.</i> 2017 (36)	57	Clonazepam topikoaren soluzioa 0,1 mg/ml edo 0,5 mg/ml. Ahoan 5 minutuz mantendu eta bota eguean 2-4 aldiz. (Jarraipenaren media 7 aste).	ZBE: 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioan	% 81ek hobekuntza (26/32). % 32,5eko hobekuntza (p = 0,453)	% 15,5. Bi taldeen arteko desberdintasunik ez. Sedazioa ohikoena.	
			ZBE: 0,5 mg/ml-ko kontzentrazioan	% 88k hobekuntza (22/25). % 75eko hobekuntza (p < 0,01)		
			0,5 vs 0,1 mg/ml (P < 0,01)			
Rodríguez-de Rivera-Campillo <i>et al.</i> 2010 (37)	33	Clonazepam topikoa.	Tratamendua hasi eta 18 hilabetera, %37,4tik	%24,2 hobekuntza	Ez zehaztu.	
				% 12,1 hobekuntzarik ez		
				% 1,1 okertu		
			Binaka aztertzean	Hobekuntza eta hobekuntzarik ez (p < 0,04)		
				Hobekuntzarik ez eta okertu (p < 0,71)		
				Hobekuntza eta okertu (p < 0,56)		
Amos <i>et al.</i> 2013 (38)	36	Clonazepam topiko eta sistemikoa, ahoan disolbatu eta irentsi. 1. astea: 0-0-1	ZBE eskalaren araberako media 1. tdu. aurretik 6,9 ± 0,3 → 3 hilabetera 3,8 ± 0,4 (p < 0,05)→ 6			% 33-30,5ek albo-ondorio arinak, logura

		(guztira 0,5 mg), 2. astea: 1-0-1 (guztira 1 mg) eta 3. astea 1-1-1 (guztira 1,5 mg). Sintomak hobetu ezean eta albo-ondoriorik izan ezean, dosia igo zezaketen.	hilabetera $4,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). 2. Biak elkartuta: % $69,2 \pm$ % 0,1eko hobekuntza jasan (% 50 hobekuntza partzial moduan ezarrita)	% 16,7 hobekuntza partziala % 47 hobekuntza nabarmena % 33,3 sendaketa (gazteagoak)	ohikoena izanik.
			Korrelazioa EZ	Dosifikazio-araubidea eta min-murrizketa Aurretiko minaren iraupena eta min-murrizketa	
			BAI	Tratamendu aurretik izandako minaren intentsitatearen eta minaren murrizketa ($p = 0,022$) Adina eta min-murrizketa ($p = 0,031$)	
Barker et al. 2009 (39)	21	Clonazepam 0,25 mg (1-0-1)	IEA batez bestekoa tdu. aurretik 8,0 tdu. ondoren 5,8 ($p = 0,003$ esanguratsua). Jarraipena aste bat baino gutxiagotik 4 urtera aldatu. Bizi-kalitatearen aldaketak, hobetutako sintomak	% 71,2 guztiz edo partzialki hobetu % 28,6 ez hobetu Xerostomia % 47,6 Disgeusia % 37,5 Antsietatea % 50	Ez zehaztu.

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, HZE: Hitzeko zenbakizko eskala, ZBE: Zenbakizko balorazio-eskala

Shin et al.en (33) emaitzetan hobekunza esanguratsua izan zen soilik sumindura eta dastamenaren alterazioa batera zituzten pazienteetan ($p = 0,02$) (3. taula). Sumindura soilik edo sumindura eta xerostomia zituzten pazienteetan, ordea, IEA aldaketak ez ziren esanguratsuak izan ($p = 0,84$ eta $p = 0,25$). Clonazepamaren eraginkortasuna egoera psikologikoaren arabera ere aztertu zuten, baina lortutako emaitzak ez ziren esanguratsuak izan terapiaren eraginkortasuna baloratzeko gaixotasun psikologikoak eta osasuntsu zeuden pazienteak alderatzean. Beste zenbait faktore ere aztertu zituzten, hala nola listu-fluxuaren arabera hobekuntza, disgeusiaren arabera hobekuntza eta sintoma laguntzaileen arabera hobekuntza. Listu-fluxu eta disgeusiaren arabera tratamenduaren erantzunak ez ziren esanguratsuak izan, beraz terapiaren eraginkortasuna disgeusia eta listu-fluxuaren arabera ez zen aldatu. Sintoma laguntzaileen konbinazioaren arabera, ordea, tratamenduan hobekuntza nabarmenagoa egon zen sumindura eta disgeusia batera zituzten pazienteetan, tratamenduaren hobekuntzak esanguratsuak izan ziren ($p = 0,02$).

Rodríguez-de Rivera-Campillo et al.en (37) ikerketatik, % 37,4k ($N = 34$) clonazepam topikoa erabili zuten, gainerako pazienteek beste tratamendu mota bat jaso baitzuten. Emaitzak esanguratsuak ote ziren aztertzeko, binaka aztertu zituzten. Hobekuntza nabaritu zuten eta hobekuntzarik nabaritu ez zuten pazienteak alderatzean, emaitzak esanguratsuak izan ziren ($p < 0,04$). Aldiz, okertu ziren hobekuntza izan zuten pazienteak ($p < 0,56$) eta hobekuntzarik izan ez zuten pazienteak ($p < 0,71$) alderatzean, emaitzak ez ziren esanguratsuak izan.

4. taula. Ausazko entsegu klinikoaren emaitzak.

EGILEAK	N	ERABILITAKO TRATAMENDUA	HOBEKUNTZA SINTOMETAN		ALBO-ONDORIOAK
Zborowski <i>et al.</i> 2022 (40)	57	Clonazepam zurrupatu (mg) 1. astean (0,5-0-0) 2. astean (0,5-0-2) 3. astean (0,5-0,5-2) 4. astean (0,5-0-0,5)	IEA: minaren batez bestekoa tdu. aurretik $6,5 \pm 1,5$ tdu. ondoren (12 aste geroago) $3,07 \pm 1,83$ ($p < 0,000$)	% 17k hobekuntzarik ez % 71,4k hobekuntza % 10,7 sendatu	2k tdu. utzi behar izan zuten albo-ondorioengatik.
Arduino <i>et al.</i> 2016 (41)	15	Clonazepam zurrupatu (mg), listua minaren lekuan mantendu 3 minutuz eta bota. 3 astez (1-1-1)	Tdu. hasi eta 12 astera	IEA: $p = 0,33$ (ez esanguratsua) McGill: $p = 0,005$ MMI: $p = 0,013$ AOIP-49: $p = 0,25$ (ez esanguratsua)	% 33. Zorabioak, sukarra, buruko mina eta apetituaren galera.
			Antsietate- eta depresio-mailak estatistikoki ez aldatu tdu. aurretik eta ondoren		
Jurisc Kvesic <i>et al.</i> 2015 (42)	22	Clonazepam konprimitua (mg) 2 astez (0,5-0-0) 2 astez (0,5-0-0,5)	Test desberdinen emaitzak tdu. aurretik eta ondoren (hilabete batera). Test guztien emaitzak esanguratsuak ($p < 0,05$)	IEA $6 \pm 4 \rightarrow 3 \pm 2$ BDI $21 \pm 4,8 \rightarrow 4 \pm 3,7$ NSZLE $14,2 \pm 3,1 \rightarrow 8 \pm 1,8$ FM-36 $73,4 \pm 5,2 \rightarrow 86 \pm 4,7$	% 22,7*. Logura, zorabioak eta goragaleak.
			Disgeusian eta xerostomian aldaketarik ez		
Heckmann <i>et al.</i> 2012 (43)	10	9 astez 0,5 mg clonazepam edo plazeboa egunean behin.	Minaren indizeak (clonazepam vs plazebo)	Aldatu saioen artean ($F [4,72] = 16,8$; $p < 0,001$) baina esanguratsuagoa clonazepam	Ez

					taldean ((F [4,72] = 3,11; P = 0,11).	
			Dastamena (clonazepam vs plazebo)		Bi taldeetan hobetu (F [2,36] = 4,18; p = 0,023) baina desberdintasunik ez (F [2,36] = 0,19; p = 0,83).	
			Listu-fluxua (clonazepam vs plazebo)		Bi taldeetan hobetu (F [4,72] = 2,79; p = 0,033) baina desberdintasunik ez (F [4,72] = 2,40; p = 0,06).	
			Tdu.ak ez du aldaketarik eragin egoera psikologikoan			
Rodríguez de Rivera Campillo <i>et al.</i> 2013 (44)	34	Clonazepam topikoa. 0,5 mg-ko konprimitu bat disolbatu 3 minutuz ahoan eta gero bota. Gehienez egunean 4 konprimitu (2 mg clonazepam egunean gehienez).	IEA hilabete batera	% 50eko hobekuntza	Clonazepam 23 / plazebo 4 (p < 0,05)	%15,5*. Logura jasan zuten albo-ondorio moduan, baina ez zuten tratamendua eten behar izan.
				Sendaketa	Clonazepam 5 / plazebo 1 (p > 0,05).	
			IEA 6 hilabetera	% 50eko hobekuntza	Clonazepam 23 / plazebo 2 (p < 0,05)	
				Sendaketa	Clonazepam 3 / plazebo 0 (p > 0,05).	
Grémeau-Richard <i>et al.</i> 2010 (12)	20	Lehenengo hitzorduan lehenengo injezioa jarri (lidokaina edo plazeboa), bigarren hitzorduan (aste batera) bigarren injezio bat + clonazepam preskribatu 3 astez. Konprimitu erdia (1 mg) 3 minutuz disolbatu eta bota, egunean hiru aldiz, 3 astez.	IEA murrizketaren batez bestekoa 21 egun ondoren: 2,1±2,6 cm (p = 0,002 esanguratsua).		N = 7. 2-8cm murriztu	Ez zehaztu.
					N = 6. 1-2 cm murriztu	
					N = 4. hobekuntzarik ez	
					N = 3. okerrera	
			Murrizketaren batez bestekoa nabariagoa talde periferikoan (2,9 ± 3,1 cm) talde zentralarekin alderatuz (0,5 ± 1,1 cm), desberdintasuna oso			

			nabarmena izan ez arren (p = 0,07).					
Gremeau-Richard <i>et al.</i> 2004 (45)	24	Clonazepam topikoa. 1mg-ko konprimitua ahoan disolbatu 3 minutuz eta bota. 14 egunez (1-1-1, 3 mg egunean).	2 astera batez bestekoak:	Clonazepam: 6,0 ± 0,3 [3,5 ± 0,7 (p = 0,01, esanguratsua).	% 30ean okertu: N = 3	1. taldea (N = 9) oso eraginkorra (balioak 4-7 jaitsi). 2. taldea (N = 7) eraginkortasun partziala (balioak 2-3 jaitsi). 3. taldea (N = 6) 3k hobekuntzarik ez eta 3 okertu	% 37,5 tratamendu-taldean eta % 25 plazebo-taldean. Ohikoenak logura, suminduraren handitzea, hiposialia, erreflexu gastroesofagala, espasmofilia eta portaera euforikoa.	
				Plazebo: 6,2 ± 0,4 [5,5 ± 0,4 (ez esanguratsua)	% 30ean okertu: N = 2 % 50ean okertu: N = 1			
			Minaren intentsitatearen aldaketa tratamendua aplikatu eta 5 minutura tdu. eta plazebo artean ez zen esanguratsua izan.					
			6 hilabetera	7/16 oraindik eraginkorra (balioak 2 edo gehiago murriztu ziren hasierarekin alderatuta).				
				3/16 murrizketa baina balioak < 2 murriztu.				
				3/16 duo. utzi eraginkortasunik ez izateagatik edo albo-ondorioak izateagatik (logura).				
				3/16 paziente galdu				

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, MMI: Momentuko min-intentsitatea, AOIP-49: Ahoko osasunaren inpaktuaren profila, BDI: Beckeko Depresioaren Inbentarioa, NSZLE: Neuropatia-sintoma eta zeinuen Leeds-en ebaluazioa, FM-36: Osasun-inkesta galdetegiaren forma motza. Izartxoak (*) daramaten portzentajeak eskuz kalkulatuak izan dira.

Ausazko entsegu klinikoen emaitzen artean (4. taula), clonazepama beste tratamendu batekin alderatzen duten 3 artikulua daude, zehazki, mihi-babeslearekin (40), LLTTarekin (41) eta akupunturarekin (42). Hirurek IEA eskala erabili zuten hobekuntza aztertzeko. Zborowski et al. (40) eta Jurisic Kvesic et al.ek (42) lortutako emaitzak IEA eskalaren arabera esanguratsuak izan ziren. Arduino et al.ek (41) lortutako emaitzak, berriz, ez ziren esanguratsuak izan.

Gainera, hiru artikuluek clonazepamaren tratamendua plazeboarekin alderatzen dute (43-45) eta hiruretan minaren intentsitatearen jaitsiera esanguratsua izan zen.

Ausazko entsegu klinikoekin amaitzeko, Grémeau-Richard et al.ek (12) (N = 24) egindako ikerketan, mihiko nerbioaren blokeoak bat-bateko min-suminduran dituen ondorioekin eta clonazepam topikoaren ondorioekin izan dezakeen erlazioa ikertu zen. Minaren intentsitatearen murrizketa esanguratsua izan zen. Minaren intentsitatearen murrizketaren batez bestekoa nabariagoa izan zen talde periferikoan talde zentralarekin alderatuta, desberdintasuna oso nabarmena izan ez arren. Talde periferikoan lidokainaren injekzioak IEA eskala murriztu zuen plazeboaren injekzioarekin alderatuta. Talde zentrolean, aldiz, lidokainaren injekzioak IEA eskala handitu zuen plazeboarekin alderatuta. Halaber, ez da albo-ondoriorik aipatzen.

Emaitzekin bukatzeko, ikerketa kliniko ez-kontrolatuen emaitzak aurkeztuko dira (5. taula).

5. taula. Ikerketa kliniko ez-kontrolatuen emaitzak.

EGILEAK	N	ERABILITAKO TRATAMENDUA	HOBEKUNTZA SINTOMETAN		ALBO-ONDORIOAK
Ko <i>et al.</i> 2012 (46)	100	Clonazepam 0,5 mg gauean 2 astez. Hobetu: dosia mantendu beste 2 astez. Mina ez hobetu: 2 aste 2 dosi egunean. Albo-ondorioak nabaritu: erdia (0,25 mg).	IEAko balioen aldaketak tdu. aurretik eta 4 astera.	Sumindura: 5,3 $\rightarrow$ 3,5 ($p < 0.001$) Eff-life: 5,0 $\rightarrow$ 3,5 ($p < 0,001$) Xerostomia: 4,0 $\rightarrow$ 2,0 ($p < 0,001$).	% 2*
Grushka <i>et al.</i> 1998 (47)	30	Clonazepam 0,25 mg gauean astebetetz. Hurrengo asteetan dosia igotzeko aukera, 0,25 mg gehienez astean, 3 mg-ko dosia hartu arte egunean, 3 dositan.	<u>1. taldea:</u> hobekuntza eta medikazioa erabiltzen jarraitu (N = 13, % 43). <u>2. taldea:</u> hobekuntza + medikazioa utzi, albo-ondorioak / beste arrazoi bat (N = 8, % 27). <u>3. taldea:</u> eraginkortasunik aurkitu ez edo okertu eta tratamendua hartzeari utzi (N = 9, % 30).		Ez zehaztu.
Woda <i>et al.</i> 1998 (48)	25	Clonazepam konprimitu 1/4 (0,5 mg) disolbatu 3 minutuz eta bota. Bi/hiru aldiz egunean. Dosia egokitu ahal zuten konprimitu 1/4 eta 1/2 bitartean. Tratamendua 10 egun.	IEA media tdu. aurretik $6,2 \pm 0,3$, 4 aste ondoren $3,0 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) eta 3-29 hilabetera $2,6 \pm 0,5$ ($P < 0,05$) (%52ko murrizketa).	1. taldea (N = 6): hobekuntzarik ez eta tratamendua utzi. 2. taldea (N = 9): hobekuntza partziala eta tratamendua ez utzi. 3. taldea (N = 10): sendaketa. 1-3 hilabetera, mina berriz agertu (moderatuago) eta tdu. berriz hastean, desagertu mina.	Ez

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, Eff-life: Aho-hortzetako afekzioen eragina eguneroko bizitzan. Izartxo (*) daramaten portzentajeak eskuz kalkulatuak izan dira.

5. taulan Grushka et al.ek (47) definitutako hiru taldeen arteko desberdintasun esanguratsu bakarra 1. eta 2. taldeen artean dago, zehazki, 2. taldeko pazienteak nagusiagoak direla 1. taldekoekin alderatuta ($p < 0,05$). Ko et al.ek (46) ere erabili zuten IEA eskala, baina bi faktore aztertu zituzten, suminduraren hobekuntza eta Eff-life-aren (aho-hortzetako afekzioen eragina eguneroko bizitzan) hobekuntza. Aurreikus dezaketen faktoreak aztertuz, lortutako emaitzak honako hauek izan ziren: paziente ia gehienek hobekuntzak aurkeztu zituzten suminduraren balioetan eta Eff-life-aren puntuazioetan, baina zenbait egoeratan hobekuntzak nabarmenagoak izan ziren, hala nola arrisku psikologiko baxua zuten pazienteetan, medikazio psikiatrikorik hartzen ez zuten pazienteetan, listu-fluxu mantendua zuten pazienteetan, aho-ondoezaren iraupena 6 hilabete baino gehiagokoa zenean eta hasierako IEAko balio altuenak zituzten pazienteetan. Bestalde, parafuntziorik aurkezteak edo ez aurkezteak ez zuen eraginik izan tratamenduaren eraginkortasunean. Xerostomiaren hobekuntza ere esanguratsua izan zen. Ez hori bakarrik, aho-sintoma laguntzailerik ez zuten pazienteetan, hau da, soilik sumindura jasaten zuten pazienteetan (% 12), ez zuten hobekuntzarik izan suminduraren balioetan ezta Eff-life-aren puntuazioetan ere. Sumindura eta xerostomia (% 28), sumindura eta dastamenaren alterazioa (% 12) edo sumindura, xerostomia eta dastamenaren alterazioa (% 48) aurkezten zituztenek, berriz, hobekuntzak izan zituzten.

5. Eztabaida

Azken urteotan ASSaren terapia desberdinen eraginkortasuna aztertzen duten hainbat ikerketa egin dira eta, horietan, clonazepama ASSa tratatzeko eraginkorra dela ondorioztatu da (6,49). Hala ere, aztertutako ikerketetan badaude zenbait faktore azterlanen baliotasuna murrizten dutenak.

Aurkezten den lan honetan, ikerketa batetik bestera diagnostikatzeko irizpideak oso aldakorrak direla ikusi da. ASSa diagnostikatzeko ICOP sailkapenaren irizpideei (1) soilik Shin et al.ek (33), Rossella et al.ek (34) eta Zborowski et al.ek (40) jarraitu zieten. Gehienek, ebidentzian oinarrituta ez dauden irizpideak erabili zituzten (12,35,36,38,41-45,47,48). Beste zenbait artikulak, berriz, ez zituzten ezta diagnostikatzeko irizpideak finkatu ere (37,39,46). Honek arazo bat sortzen du, adibidez, ASSaren epidemiologia ezartzean. irizpideak desberdinak direnez, epidemiologia oso aldakorra da (14). Aztertutako ikerketetako paziente guztiek ez zituztenez diagnostikatzeko irizpide berdinak, pazienteen ezaugarriak ikerketa batetik bestera aldakorrak izan zitezkeen eta hau tratamenduaren efektibitatea alderatzeko muga bat da.

Clonazepama ikerketa guztietan eraginkorra izan da Arduino et al.ek (41) egindako ikerketan salbu. Beraz, clonazepama eraginkorra da ASSa tratatzeko, Patton et al.ek (49) egindako ikerketa sistemati-koan ondorioztatu zuten bezala.

Clonazepama eraginkorra izan arren, homogeneousutasun falta bat dago artikuluen artean eta horrek protokolo bat zehaztea zailtzen du. Clonazepama ASSaren sumindura kontrolatzeko eraginkorra izan daiteke, baina gaur egun dauden ikerketekin, analgesia hori sortzeko beharrezkoak diren dosiak eta aplikatzeko erak ez daude zehaztuta (27). Aplikazio topikoaz gain, sistemikoaren eraginkortasuna ere demostratu egin da (50). Horren ondorioz, ikerketa honetan aztertutako tratamendu-dosiak eta jarraibideak desberdinak dira artikuluen arabera. Erabilitako dosi guztiak eraginkorrak izan ziren, Kuten-Shorrer et al.ek (36) erabilitako 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa izan ezik. Hala ere, Rossella et al.ek (34) ere 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa erabili zuten eta haien kasuan clonazepama eraginkorra izan zen. Biek tratamendua hartzeko jarraibide berdina erabili zuten, 5 minutuko irakuzketa eta ondoren botatzea, gehienez 4 aldiz egunean, beharren arabera. Ondorioz, minaren aldaketa ebaluatzeak era izan daiteke aldakortasunaren jatorria, Rossella et al.ek (34) ez baitzuten zehaztu minaren hobekuntza nola neurtu zuten eta Kuten-Shorrer et al.ek (36) ZBE eskalaren bidez neurtu zuten. Clonazepama hartzeko protokoloari dagokionez, zenbait egilek jarraibide gorakor bat erabili zuten clonazepamaren tratamendua ezartzeko (33,38,40,42,46,47); beste batzuek, berriz, jarraibide berdina hartu zuten tratamendu osoan zehar (12,34-36,41,43-45,48) eta beste zenbait ikerketak, ordea, ez zuten aipatu jarraibidea nolakoa izan zen (37,39). Tratamendu-protokoloaren inguruko informazio zehatza ez ema-

teak zerradiztapen handia sortzen du aztertutako ikerketetan. Clonazepamaren jarraibide desberdinak eta haien eraginkortasuna aztertzen dituzten ikerketa gehiago behar dira.

Aurretik aipatu moduan, Arduino et al.en (41) ikerketako emaitzak ez ziren esanguratsuak izan suminduraren hobekuntzan. Bertan, clonazepameko 2 mg-ko pilula erdia zurrupatu, listua minaren lekuan mantendu 3 minutuz eta bota egiten zen, egunero 3 aldiz, 21 egunetan zehar. Jarraibide horrek berak eraginkortasuna adierazi zuen beste zenbait ikerketatan, hala nola Gremeau-Richard et al.ek (45) egindako ikerketan. Emaitzen arteko ezberdintasun hori ASSaren diagnostikoa egiteko erabili ziren irizpideekin eta laginen tamainarekin lot daiteke, Arduino et al.ek (41) paziente gutxiago tratatu zituzten. Hala ere, azken ikerketa horretan (41) ASSak pazientean dituen ondorioak neurtu zituzten beste galdetegi batzuk aztertuz, McGill eta MMI, eta horien aldaketa esanguratsua izan zen. Beraz, batzuetan suminduraren intentsitatea baino sintoma gehiago aztertzea garrantzitsua dela azpimarratu beharko litzateke.

Zenbait egilek terapia topikoa erabili zuten eta albo-ondorioak aurkeztu zituzten (36,41,44,45). Baina, ez da erlazorik aurkitu clonazepamaren dosiaren eta albo-ondorioen prebalentziaren artean (27). Albo-ondorioak populazioaren % 15,5-% 37,5 bitartean agertu ziren, ikerketen arabera. Arduino et al.ek (41) eta Gremeau-Richard et al.ek (45) aztertutako pazienteek albo-ondorio gehiago jasan zituzten Kuten-Shorrer et al. (36) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ekin (37) alderatuta. Lehenengoen dosi altuagoak erabili zituzten (3 mg/egun), Kuten-Shorrer et al.ek (36) (2 mg/egun) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) (0,1mg/ml-0,5 mg/ml egunean 4 aldiz gehienez) erabilitako dosiekin alderatuta. Hala ere, terapia topikoa erabili zuten zenbait ikerketatan ez zen albo-ondoriorik egon, hala nola, Rossella et al. (34) (0,1 mg/ml-ko soluzioa) eta Woda et al.en (48) (1,5 mg/egun) ikerketetan. Gainera, Rossella et al.ek (34) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) tratamendu luzeena izan zuten, 6 hilabetez mantendutakoa. Beraz, albo-ondorio gutxiago izan zituzten clonazepamaren dosi baxuagoa hartu zuten pazienteek eta ez zen erlazorik aurkitu tratamenduaren iraupenaren eta albo-ondorioen prebalentziaren artean. Clonazepama ahoan mantendu eta gero irentsi edo zuzenean irensten duten ikerketekin alderatuta, soilik bi ikerketak zehazten dute clonazepama irensten duten ala ez (33,38): Amos et al.en (38) ikerketan % 33k albo-ondorioak izan zituzten, eta Shin et al.en (33) ikerketan, aldiz, ez zen albo-ondoriorik egon. Beraz, ezin da ondoriorik atera clonazepam sistemikoak sortzen dituen albo-ondorioen inguruan. Ikerketa askok tratamendua hartzeko jarraibiderik ematen ez dutenez, ezin da zehaztu clonazepam topikoak edo sistemikoak albo-ondorio gehiago ematen dituen.

Astenia, sedazioa eta logura berdintzat hartuta, ikerketa gehienek logura deskribatu zuten albo-ondorio modura (35,36,38,42,44,45). Deskribatutako bigarren albo-ondorio ohikoena zorabioak izan ziren, bi ikerketak deskribatu izan dutena (41,42). Beraz, ondoriozta dezakegu logura eta zorabioak albo-ondorio ohikoenak direla, Alvarenga-Brant et al.ek (5) egindako ikerketarekin bat datorrena.

Halaber, ikerketen jarraipena askotan laburregia da. Amos et al. (38) eta Gremeau-Richard et al.ek (46) Clonazepamaren eraginkortasuna ikertu zuten tratamendua amaitu eta 6 hilabetera soilik. Lehenengoan, tratamenduaren eraginkortasuna 6 hilabetera ez zen mantendu. Bigarrenengoan, berriz, eraginkorra izaten jarraitu zuen % 43,75ean, % 18,75ean balioak murriztu ziren baina gutxiago (< 2 puntu) eta beste % 18,75ek tratamendua utzi behar izan zuten albo-ondorio edo eraginkortasunik ez izateagatik. Fenelon et al.ek (35) tratamendua 3 hilabetera eraginkorra ez zela ondorioztatu zuten, baina tratamendua zenbat denboraz hartu zuten ez zuten zehaztu. Rossella et al.ek (34) eta Rivera Campillo et al.ek (37) ere ikertu zuten tratamendua 6 hilabetera, baina kasu honetan tratamendua 6 hilabetez eman zen. Honek adierazten digu ikerketa gehiago behar direla clonazepamaren efektua denbora luzera ikertzen dutenak.

Aho suminduaren sindromeak dakartzan gainerako sintomak ikerketa gutxi batzuek aztertu dituzte eta elkarren arteko emaitzak desberdinak izan dira. Zenbait ikerketak ondorioztatu zuten listu-fluxuaren eta disgeusiaren aldaketa ez zela esanguratsua tratamendu aurretik eta ondoren (33,42,43).

Aipatzekoa da Heckmann et al.en (43) ikerketan hobekuntza nabarmena izan zela listu-fluxuaren eta dastamenaren aldaketan tratamendu-taldean eta plazebo-taldean, baina bi taldeen artean desberdintasuna ez zen esanguratsua izan. Barker et al.ek (39) eta Ko et al.ek (46), aldiz, xerostomian hobekuntza aztertu zuten, Barker et al.ek (39) % 47,6ko hobekuntza adieraziz. Azken lan horrek ere aztertu zuen disgeusiaren hobekuntza, % 37,5ekoa izanik. Antsietatearen hobekuntza tratamenduaren aurretik eta ondoren Arduino et al. (41) eta Heckmann et al.ek (43) ikertu zuten eta emaitzak ez ziren esanguratsuak izan. Barker et al.en (39) ikerketan, antsietatea populazioaren % 50ean hobetu zen. Azkenik, Ko et al.ek (45) Eff-life-aren bidez eta Jurisic et al.ek (42) BDI, NSZLE eta FM-36 testen bidez bizikaltatearen hobekuntza esanguratsua zela aztertu zuten, baina Arduino et al.ek (41) AOIP-49 testaren bidez emaitza ez-esanguratsuak lortu zituzten, hau da, ahoko osasunaren inpaktuaren profila ez zen hobetu. Aho suminduaren sindromea, izenak dioen moduan, sindrome bat da, eta ikerketa askotan soilik suminduraren hobekuntza aztertzen da, eta ez sindromeak dakartzan gainerako sintomen hobekuntza. Lortutako emaitzak oso aldakorrek dira ikerketa batetik bestera, beraz, beharrezkoak dira sintoma laguntzaileak ikertzen dituzten ikerketa gehiago.

Sintoma laguntzaileekin gertatzen den antzera, clonazepamaren tratamenduarekin aurreikus ditzaketen faktoreak ikerketa gutxi batzuek ikertu dituzte. Antsietate eta depresioaren araberako hobekuntza ez da esanguratsua Shin et al. (33) eta Rossella et al.en (34) ikerketen arabera, baina Ko et al.ek (46) adierazi zuten tratamenduaren hobekuntza hobeagoa dela arrisku psikologiko baxua zuten pazienteetan. Arrisku psikologiko baxua zuten pazienteek aparte, medikazio psikiatrikorik hartzen ez zuten pazienteetan, albo-ondoeza 6 hilabetekoa baino altuagoa zen kasuan, eta hasierako IEAko balio larrienak zituzten pazienteetan tratamenduaren hobekuntza hobeagoa zela ondorioztatu zuten. Parafuntziorik aurkezteak tratamenduaren eraginkortasunean eraginik ez zuela ikusi zuten eta sumindura eta beste sintoma laguntzailearen bat izatea tratamenduaren eraginkortasuna hobeagoa izango dela aurreikusteko faktore bat zela ondorioztatu zuten. Shin et al.ek (33) aztertu zuten ezen sumindura eta dastamenaren alterazioa zituzten pazienteek tratamenduari hobeto erantzuten ziotela, baina sumindura eta xerostomia batera agertzen direnean, tratamendua ez zela hain eraginkorra ikusi zuten. Hala ere, ez daukagu beste ikerketarik emaitza horiek alderatzeko. Amos et al.ek (38) ondorioztatu zuten gazteagoak ziren pazienteek tratamenduari hobeto erantzuten ziotela, baina aurrekoaren moduan, ez dago beste ikerketarik hori alderatzeko. Beraz, ikerketa gehiago behar dira clonazepamaren tratamenduaren efektibitatea aurreikus dezaketen faktoreak ikertzen dituztenak. Errebisio bibliografiko honetan eragin zentrala eta periferikoa desberdintzen dituen artikulua bakarrik dago, Grémeau-Richard et al.ek (12) egindakoa. Azpitalde periferikoak erantzun analgesiko ona ematen dio anestesia lokalari, eta azpitalde zentralak, berriz, ez du erantzunik edo hiperalgisia du nerbio periferikoa blokeatu ondoren. Prozedura sinple hori clonazepam bidezko tratamendu topikoaren erantzuna aurreikusteko gai dela dirudi, eta tratamendu hori ASSa zuten pazienteen azpitalde periferikoan bakarrik izan zen onuragarria (50). Jääskeläinen et al.ek (50) izan zituzten emaitzen antzera, Grémeau-Richard et al.ek (12) egindako ikerketan talde periferikoa talde zentralarekin alderatuz, periferikoan emaitzak hobeagoak izan ziren. Beraz, ASS periferikoa izatea faktore aurreikusgarri bat izan daiteke ASSaren tratamendua clonazepamarekin eraginkorragoa izango den edo ez jakiteko, baina ikerketa gehiago behar dira.

Amaitzeko, ausazko entsegu kliniko oso gutxi daude, zehazki, zazpi (12,40-45). Ausazko entsegu klinikoek ebidentzia handia ematen duten ikerketa motak dira. Alde batetik, dauden ausazko entsegu klinikoekin laginak nahiko txikiak dira, 21-83 bitartekoak. Bestalde, kontrol-taldea desberdina da, ikerketa batzuetan plazeboarekin alderatzen dute (12,43-45) eta beste batzuetan, aldiz, beste tratamendu mota batekin, zehazki, mihi-babeslearekin (40), LLTTarekin (41) eta akupunturarekin (42). Erabilitako dosiak eta clonazepamaren hartzeko jarraibideak ere desberdinak dira ikerketa batetik bestera eta ikerketak haien artean alderatzea zailtzen du horrek. Grémeau-Richard et al.ek egindako bi ikerketetan (12,45) eta Arduino et al.ek (41) egindako ikerketan clonazepamaren dosia eta jarraibidea berdina izan ziren, 1 mg-ko pilula ahoan disolbatu 3 minutuz eta gero botatzea. Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) jarraibide berdina erabili zuten, baina clonazepamaren dosi txikiago batekin, 0,5 mg. Zborowski et al.ek (40) eta Jurisic Kvesic et al.ek (42), aldiz, jarraibide gorakor bat erabili zuten.

Heckmann et al.ek (43) 0,5 mg clonazepam hartzen zuten egunean behin. Beraz, erabilitako dosiak eta jarraibideak aldakorak izan ziren ikerketen artean. Aztertutako ausazko entsegu klinikoan jarraipena ere oso desberdina da, 21 egunetik 6 hilabetera aldatzen dena. Honegatik guztiagatik, clonazepamaren eraginkortasuna neurtzeko homogeenak diren ausazko entsegu kliniko gehiago behar dira.

6. Ondorioak

Clonazepama eraginkorra da aho suminduaren sindromearen tratamenduan, baina gaur egun ez dago ASSan clonazepama agintzeko zehaztuta dagoen protokolo finkorik. Horregatik, clonazepamaren jarraibide desberdinak alderatzen dituzten ikerketa gehiago behar dira, emateko era, dosiak eta tratamenduaren iraupena zehazteko helburuarekin. Halaber, mina ez den sintometan clonazepamak duen eragina ikertzen duten ikerketa gehiago behar dira, batez ere, clonazepamak aho suminduaren sindromearekin lotutako beste sintoma batzuei nola eragin diezaiekeen aztertzeko.

Era berean, clonazepamak epe luzera duen eraginkortasuna eta sortzen dituen albo-ondorioak gehiago ikertu behar dira; izan ere, dosi altuagoekin albo-ondorio gehiago egon daitezkeelako. Azkenik, tratamenduaren erantzun positiboa aurreikus dezaketen faktore demografikoak edo klinikoak ere gehiago ikertu beharko lirateke, horrela aho suminduaren sindromea duten pazienteen tratamendua hobetzeko aukera handituz.

7. Bibliografia

1. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020 Ots;40(2):129-221.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Urt;38(1):1-211.
3. de Lima-Souza RA, Pérez-de-Oliveira ME, Normando AGC, Louredo BVR, Mariano FV, Farag AM, Santos-Silva RA. Clinical and epidemiological profile of burning mouth syndrome patients following the International Headache Society classification: a systematic review and meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2024 Ots;137(2):119-135.
4. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia. 2017 Eka;37(7):627-647.
5. Khawaja SN, Alaswaiti OF, Scrivani SJ. Burning Mouth Syndrome. Dent Clin North Am. 2023 Urt;67(1):49-60.
6. Alvarenga-Brant R, Costa FO, Mattos-Pereira G, Esteves-Lima RP, Belém FV, Lai H, Ge L, Gomez RS, Martins CC. Treatments for Burning Mouth Syndrome: A Network Meta-analysis. J Dent Res. 2023 Ots;102(2):135-145.
7. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, M.A. Giamberardino. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med. 2003 Uzt;14(4):274-91.
8. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clinical Neurophysiol. 2012 Urt;123(1):71-7.
9. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, Tenovuo O, Teerijoki-Oksa T, Jääskeläinen SK. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. Oral Dis. 2016 Mai 4;22(4):338-44.
10. Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. Pain. 1987 Ots;28(2):169-84.
11. Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. Pain. 2006 Eka;122(3):223-34.

12. 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 Api;149(1):27-32.
13. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, Luutonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011 Urr 1;2(4):155-60.
14. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *J Med Life*. 2014 Ira 15;7(3):305-9.
15. Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022 Ira;28(6):1431-1440.
16. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician*. 2002 Ots 15;65(4):615-20.
17. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc*. 2006 Abu;34(8):611-22.
18. van der Ploeg HM, van der Wal N, Eijkman MA, van der Waal I. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Eka;63(6):664-8.
19. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR, Siponen M, Leino A, Puukka P, Estlander AM. Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):117-25.
20. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):152-5.
21. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Urt;63(1):30-6.
22. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 2014 Urr;217(7):E14.
23. Spadari F, Venesia P, Azzi L, Veronesi G, Costantino D, Croveri F, Farronato D, Tagliabue A, Tettamanti L. Low basal salivary flow and burning mouth syndrome: new evidence in this enigmatic pathology. *J Oral Pathol Med*. 2015 Mar;44(3):229-33.
24. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, Anand P. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci*. 2007 Ira;14(9):864-71.
25. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Urt 1;17(1):e1-4.
26. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil*. 2019 Eka;46(6):574-587.
27. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, Chen QM. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016 Ira;22(6):503-11.
28. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses*. 2005 Urt;30:i218-9.
29. Zhang Y, Wang K, Arendt-Nielsen L, Cairns BE. γ -Aminobutyric acid (GABA) oral rinse reduces capsaicin-induced burning mouth pain sensation: An experimental quantitative sensory testing study in healthy subjects. *Eur J Pain*. 2018 Ots;22(2):393-401.

30. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag*. 2017 Urr 18;2017:1-6.
31. Femiano F, Gombos F, Scully C. Síndrome de boca ardiente: Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(1):08-13.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
33. Shin HI, Bang JI, Kim GJ, Kim MR, Sun DI, Kim SY. Therapeutic effects of clonazepam in patients with burning mouth syndrome and various symptoms or psychological conditions. *Sci Rep*. 2023 Mai 4;13(1):7257.
34. Rossella I, Alessandro V, Naman R, Gary K, Hervé SY. Topical clonazepam for burning mouth syndrome: Is it efficacious in patients with anxiety or depression? *J Oral Rehabil*. 2022 Urt;49(1):54-61.
35. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aza;46(11):1505-1511.
36. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, Kelley JM, Ji YD, Woo SB, Lerman MA, Palmason S, Sonis ST, Villa A. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017 Ira 30;31(3):257-263.
37. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010 Mai 21;49(1):19-29.
38. Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orolfac Pain*. 2011;25(2):125-30.
39. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Aust Dent J*. 2009 Aza 24;54(4):300-5.
40. Zborowski J, Konopka T. Comparison of Clonazepam and Tongue Protector in the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Uzt 24;19(15):8999.
41. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, Broccoletti R. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci*. 2016 Ots 12;31(4):811-6.
42. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med*. 2015 Abu 1;33(4):289-92.
43. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2011 Abe 6;122(4):813-6.
44. Rodríguez-de Rivera-Campillo E, López-López J. Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Mai 1;18(3):e403-10.
45. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, Laluque JF, Picard P, Pionchon P, Tubert S. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004 Mar;108(1-2):51-7.

46. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). Arch Gerontol Geriatr. 2011 Urr 29;55(3):755-61.
47. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Mai 14;86(5):557-61.
48. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orofac Pain. 1998;12(4):272-8.
49. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 Suppl:S39.e1-13.
50. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? Pain. 2018 Mar;159(3):610-613.