

Estudio etiopatogénico y de caracterización clínica y psicológica del síndrome de boca ardiente

Eneritz Bilbao Uriarte / 2017

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO
BIKAIN TASUN
CAMPUSA
CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

Trabajo dirigido por:
José Manuel Aguirre Urizar
Eduardo Ginestal Gómez

aparaddecimientos

agradecimientos

Al Prof. Dr. Eduardo Ginestal, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo y acercarme al mundo del Dolor Orofacial. Agradecerle la dedicación y esfuerzo que me ha prestado durante todos estos años y en especial el apoyo y colaboración que me ha ofrecido para concluir este trabajo.

Al Prof. Dr. José Manuel Aguirre, por su confianza e implicación en este proyecto, y por guiarme en todo lo que ha hecho falta con su experiencia y buen hacer.

A Xabier Marichalar y a Borja Santos porque sin vosotros la parte estadística de este trabajo no hubiera sido posible. Por la disposición y colaboración, y por aguantar todas mis interminables preguntas y dudas.

Nire ahizpa Janireri, datuak batzen hainbeste ordu nigaz pasatzearren eta Leireri, psikologikoen atala bera barik ez zelako posible izango.

A Agurne Uribarri, por la ayuda, amparo y gran disponibilidad que me ha facilitado cuando he necesitado para poder realizar este trabajo, y a todo el equipo de Urietxe (Jeni, Elsa, Rebeca, Dani) por el apoyo y flexibilidad.

A todas las personas de la facultad que han contribuido a que elabore este trabajo (compañeros, secretarías, administración).

A todos mis amigos de la universidad (Pako, Joana, Nagore, Maialen, Katia...) y a mis amigas de la carrera (Kris, Irma, Inés, Yenai) por esos ánimos incondicionales en los momentos delicados.

Nire betiko lagunei berain animoak ez direlako inoiz falta izan eta berain berotasuna igarri dodalako.

A todos los que me han ayudado, animado, facilitado la realización de este trabajo.

Nire etxeko guztiei, nire aita eta amari beraiek irakatsi doztielako ahaleginarekin gauza asko lortu ahal direla, nire amamari, nire neba Asierreri eta nire ahizpa Janireri, nire ahizpa eta laguna izategatik.

Y por último a Edu, por haberme soportado en los peores momentos, por haberme intentado comprender, por haber entendido tantas y tantas horas delante del ordenador y por estar siempre conmigo.

Eneritz Bilbao

ndice

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 Justificación	25
1.2 Hipótesis de trabajo	26
1.3 Objetivos	26
2. ANTECEDENTES	29
2.1 Concepto y terminología	31
2.2 Epidemiología	32
2.3 Etiopatogenia	32
2.3.1 Mecanismos neuropáticos en la etiopatogenia del SBA	33
2.3.2 Factores etiológicos	36
2.3.2.1 Factores Locales	36
2.3.2.1.1 Hábitos parafuncionales	36
2.3.2.1.2 Uso de prótesis dentales removibles	37
2.3.2.1.3 Infección por <i>Candida</i>	37
2.3.2.1.4 Trastornos gustativos	38
2.3.2.1.5 Otros factores locales	39
2.3.2.2. Factores sistémicos	39
2.3.2.2.1 Hipotiroidismo	39
2.3.2.2.2 Alteraciones hormonas sexuales	40
2.3.2.2.3 Alteraciones digestivas	41
2.3.2.2.4 Diabetes Mellitus	41
2.3.2.2.5 Ingesta de medicamentos	42
2.3.2.2.6 Otros factores sistémicos	42
2.3.2.3 Factores psicológicos	43
2.4 Características clínicas del SBA	44
2.4.1 Dolor	44
2.4.2 Xerostomía	45
2.4.3 Síntomas gustativos	45
2.4.4 Otras alteraciones sensoriales	46
2.5 Características psicopatológicas de los pacientes SBA	46
2.6 Diagnóstico	47
2.7 Tratamiento	49
2.7.1 Tratamiento tópico	49
2.7.2 Tratamiento sistémico	50
2.7.3 Tratamiento psicológico	50
2.8 Evolución	51
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	53
3.1 Pacientes SBA/Control	55
3.2 Historia médica general	56
3.2.1 Antecedentes médicos	56
3.2.2 Consumo de fármacos	56
3.2.3 Menopausia	56
3.2.4 Presencia de dolor regional o sistémico	56
3.3 Historia clínica del SBA	56
3.3.1 Frecuencia y momento de aparición de los síntomas del SBA	56
3.3.2 Características de los síntomas	57
3.3.3 Factores asociados por los pacientes al inicio del cuadro	57
3.4 Cuestionarios	58
3.4.1 Cuestionario de parafunciones	58
3.4.2 Cuestionarios Breve de Dolor	58
3.4.3 Cuestionario de Dolor de MacGill	58
3.4.4 SCL-90R	59
3.5 Exploración oral	59
3.6 Otras pruebas	59
3.6.1 Cultivo de levaduras	59
3.6.2 Contaje de papilas fungiformes	60
3.6.3 Pruebas gustativas	61
3.6.4 Medición del flujo salival	61
3.7 Análisis estadístico	61

4. RESULTADOS	65
4.1 Características generales	67
4.2 Caracterización clínica de los pacientes SBA	67
4.2.1 Frecuencia y momento de aparición de la sintomatología	67
4.2.2 Características específicas de cada síntoma	69
4.2.2.1 Dolor	69
4.2.2.1.1 Características espacio-temporales del dolor	69
4.2.2.1.2 Factores agravantes y mitigantes del dolor	73
4.2.2.1.3 Cuestionarios	73
4.2.2.2 Xerostomía	74
4.2.2.3 Síntomas gustativos	75
4.2.2.4 Otras alteraciones sensoriales	75
4.2.3 Estudio de asociación entre la intensidad del dolor, la interferencia y el tiempo de evolución con otras variables clínicas	76
4.2.3.1 Intensidad del dolor	76
4.2.3.2 Interferencia del dolor	76
4.2.3.3 Tiempo de evolución del cuadro	78
4.3 Factores descritos como etiopatogénicos	78
4.3.1 Infección por Candida	78
4.3.2 Papilas fungiformes	79
4.3.3 Estudio de regresión y correspondencia múltiple de los factores etiopatogénicos	80
4.3.4 Factores asociados con el inicio del cuadro	81
4.3.5 Menopausia	82
4.4 Caracterización psicológica de los pacientes con SBA	83
4.4.1 Prevalencia de los perfiles psicopatológicos	83
4.4.2 Asociación entre las características clínicas del SBA y las dimensiones sintomáticas del SCL-90-R	85
4.4.2.1 Características clínicas del dolor que podrían contribuir en las dimensiones sintomáticas	90
4.4.2.2 Dimensiones sintomáticas que podrían contribuir en las características clínicas del dolor crónico	91
4.4.3 Extensión del dolor y características psicopatológicas	92
5. DISCUSIÓN	95
5.1 Características demográficas de la población de estudios	97
5.2 Caracterización clínica del SBA	97
5.2.1 Frecuencia y momento de aparición de la sintomatología	97
5.2.2 Características específicas de cada síntoma	98
5.2.2.1 Dolor	98
5.2.2.2 Xerostomía	101
5.2.2.3 Síntomas gustativos	102
5.2.2.4 Otras alteraciones sensoriales	102
5.2.3 Estudio de asociación entre distintas características clínicas del SBA	102
5.3 Factores descritos como etiopatogénicos del SBA	104
5.3.1 En relación con la infección por Candida	104
5.3.2 En relación al número de papilas fungiformes	104
5.3.3 En relación con los datos de la historia clínica	105
5.3.3.1 En relación a las parafunciones	106
5.3.3.2 En relación a las prótesis mal adaptadas	107
5.3.3.3 En relación al hipotiroidismo	107
5.3.3.4 En relación al reflujo gastroesofágico y/o hernia de hiato	107
5.3.3.5 En relación a la diabetes mellitus	108
5.3.3.6 En relación a la ingesta de IECA	108
5.3.3.7 En relación a las alteraciones psicológicas	108
5.3.4 En relación a los factores asociados con el inicio del síndrome	109
5.3.5 En relación a la menopausia	111
5.4 Caracterización psicológica de los pacientes con SBA	112
5.4.1 Perfiles psicopatológicos en el SBA	112
5.4.2 Asociación de las características clínicas con los perfiles psicopatológicos	113
5.4.3 Características psicopatológicas y comorbilidad del SBA con otros cuadros de dolor	114
6. CONCLUSIONES	119
7. BIBLIOGRAFÍA	123

abreviaturas

ALA: Ácido alfa-lipoico

ATM: Articulación Témporo-Mandibular

BDI: Beck Depression Inventory

CBD: Cuestionario Breve de Dolor

CDM: Cuestionario de Dolor McGill

CEISH: Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos

DS: Desviación Estándar

EVA: Escala Visual Analógica

FDOPA: fluorodopa

FUM: Fecha Última Menstruación

ICHD-III: Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3º Edición

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertasa de la Angiotensina

IGS: Índice Global de Severidad

IHS: International Headache Society

IMSP: Índice de Malestar Sintomático Positivo

MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PROP: 6-n-propil-2-tiouracilo

PTC: Feniltiocarbamida

RP: Reflejo Palpebral

SBA: Síndrome de Boca Ardiente

SCL-90-R: Cuestionario de los 90 Síntomas

STAI: State Trait Anxiety Inventory

TRPVI: Receptores de Potencial Transitorio Térmico tipo I

TSP: Total de Síntomas Positivos

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

UPV/EHU: Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

introducción

1.1 Justificación

El síndrome de boca ardiente (SBA) es un complejo trastorno clínico sobre el que todavía existe poco conocimiento y mucha controversia (1, 2).

Aunque no tenemos datos epidemiológicos específicos en nuestra población, si extrapolamos los resultados obtenidos en otras poblaciones, la estimación de pacientes afectados por el SBA sería del 0,7% de la población, lo que se correspondería con un número aproximado de unos 15.000 pacientes en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Se trata, por tanto, de una enfermedad con un considerable impacto sanitario, por lo que sin duda requiere más atención y estudio del que se le ha dedicado hasta la actualidad (3, 4).

Los criterios diagnósticos del SBA utilizados en los diferentes estudios (5-8) han sido y son muy dispares, lo que ha dado lugar a una falta de unificación e incluso a una indefinición del SBA. Por este motivo, no disponemos de datos no cuestionados sobre sus verdaderas características clínicas, sobre su prevalencia, sobre los factores etiopatogénicos, sobre su pronóstico y sobre el tratamiento más adecuado (5, 9-11).

En esta situación de incertidumbre se debería redefinir el propio síndrome, comenzando por el estudio y caracterización de los síntomas que lo conforman y de los posibles factores causales (3, 5, 12).

El estudio de la expresión sintomática del SBA, en base a los criterios establecidos por la "International Headache Society" (IHS) en 2013 (13), y de los factores propuestos como causales, nos debe permitir elaborar protocolos clínicos específicos, que reduzcan la utilización de recursos sanitarios. En la actualidad, muchos de los protocolos diagnósticos utilizados en el SBA son excesivamente amplios dedicando un tiempo considerable a descartar posibles factores etiológicos que son controvertidos (5, 9, 12).

En este contexto de incertidumbres, inconcreciones y controversias, se sitúa el desarrollo de esta Tesis Doctoral como un estudio prospectivo, que pretende conocer y analizar los aspectos clínicos y etiopatogénicos del SBA en nuestro medio. Por ello, este trabajo se va a centrar en el estudio de los síntomas presentes en el SBA y de sus características, así como de los factores que habitualmente se han descrito como causales de este síndrome y de su relación con determinados perfiles psicopatológicos, presentes en estos pacientes.

1.2 Hipótesis de trabajo

En este estudio vamos a analizar diferentes aspectos relacionados con el SBA, cuyas hipótesis podemos agrupar en tres apartados diferentes:

- A/** En relación con las características clínicas: aunque el “dolor ardiente” es el síntoma cardinal de la enfermedad y el que determina su diagnóstico, nuestra hipótesis es que todos los síntomas descritos en el SBA forman parte de la misma enfermedad y aparecen de forma conjunta en el proceso, mostrando un elevado grado de asociación entre ellos.
- B/** En relación con los factores etiopatogénicos: nuestra hipótesis es que existen factores causales de la enfermedad que muestran una asociación positiva con la presencia del SBA.
- C/** En relación con el perfil psicopatológico: en este apartado la hipótesis de partida sería que existen perfiles psicopatológicos que están asociados con la presencia y el desarrollo del SBA.

1.3 Objetivo

Objetivo principal: conocer y analizar las características clínicas, etiopatogénicas y psicológicas de los pacientes diagnosticados del SBA en nuestro medio.

Objetivos específicos del estudio:

- A/** En relación con las características clínicas: analizar la frecuencia, las características y el momento de aparición de cada uno de los síntomas.
 1. Realizar un estudio multidimensional del dolor presente en el SBA.
 2. Cuantificar la xerostomía y estudiar su asociación con la hiposialia, la edad y la ingesta de ciertos fármacos.
 3. Determinar las características clínicas que se asocian a una mayor severidad del síndrome y la interferencia con la calidad de vida.
- B/** En relación con los factores etiopatogénicos:
 1. Analizar la asociación existente entre el SBA y la menopausia, así como con la presencia de enfermedades generales.
 2. Estudiar la asociación del SBA con otros factores etiopatogénicos.
 3. Analizar los factores que los pacientes asociaron con el inicio del SBA.
- C/** En relación con los perfiles psicopatológicos:
 1. Analizar la relación entre el SBA y las dimensiones psicopatológicas, tratando de conocer su contribución mutua.
 2. Analizar la influencia de la presencia de otros cuadros clínicos dolorosos sobre las dimensiones psicopatológicas en pacientes con SBA.

antecedentes

2.1 Concepto y terminología

El SBA es un cuadro de dolor crónico que se caracteriza por la presencia de dolor/ardor o disestesia intraoral recurrente, durante al menos dos horas al día en un periodo superior a tres meses, en ausencia de signos clínicos de patología (13). Las pautas establecidas en un inicio por la propia IHS (14), en la reunión previa del año 2004, no definían la duración mínima del cuadro y tampoco las horas mínimas de dolor al día.

Estos nuevos criterios concretan las características clínicas que definen el SBA, pero los criterios diagnósticos siguen siendo puramente clínicos sin datos objetivables que los avalen (13, 14). Esta situación deja una puerta abierta a la discordancia interprofesional que podría estar subyacente en la variedad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios clínicos realizados. Por este motivo, todavía la definición de esta enfermedad no está universalmente aceptada (11).

Existen numerosos términos clínicos que se han empleado como sinónimos del SBA y que implican distintas connotaciones respecto a la cualidad y/o a la localización del dolor. Entre ellos tenemos los términos de glosopirosis, estomatopirosis, glosodinia, estomatodinia o disestesia oral (5, 13, 15-19).

La descripción clínica clásica del SBA incluye con frecuencia otros síntomas, además del dolor, como la xerostomía, las alteraciones gustativas y otras alteraciones sensoriales. No todos los autores (20) han estado de acuerdo con esta descripción multisintomática e incluso se llegó a rechazar el empleo del término síndrome para definir este cuadro. Por el contrario, otros investigadores como van der Waal (21) creyeron más apropiado utilizar el término síndrome argumentando que el ardor/dolor no siempre era el único síntoma presente. A partir de esta idea muchos autores (13, 22, 23) describieron el SBA como una agrupación sintomática compleja.

La falta de concreción en la definición del SBA y la variabilidad de los criterios diagnósticos utilizados, imposibilitan la comparación de los resultados descritos en los diferentes estudios (24, 25).

2.2 Epidemiología

El SBA es un cuadro de dolor crónico que afecta principalmente a mujeres de edad avanzada (2, 5). Los estudios sobre la epidemiología del SBA son aún limitados y los diferentes trabajos (5, 8, 26) aportan cifras muy diversas en función de los criterios diagnósticos empleados. Los datos de prevalencia cambian en función de los estudios revisados y de la población de referencia variando el ratio mujer/hombre de 3:1 hasta 16:1 (6, 8, 18, 26-29), aunque la mayoría de los autores (4, 30-32) lo estiman en una proporción de 7:1.

Se ha descrito que el SBA puede aparecer entre los 20 y los 80 años, con una edad media de 60 (18, 26-28, 33, 34) siendo muy infrecuente en menores de 30 años (8, 21, 34).

La prevalencia varía mucho desde un 0,7% a un 14,8% (4, 15, 18, 26, 35-38), ya que cuando los criterios diagnósticos utilizados son más permisivos y sólo tienen en cuenta la sensación de ardor en las mucosas orales, la prevalencia sube hasta el 14,8% (18). En cambio, cuando los criterios son más estrictos la prevalencia se reduce al 1% (39, 40). Aplicando los porcentajes anteriores de prevalencia en nuestra Comunidad Autónoma, que cuenta en la actualidad con 2,189 millones de habitantes, hablaríamos de cifras que oscilan entre 15.000 y 300.000 afectados por el SBA.

En general, los resultados de los estudios epidemiológicos muestran resultados discrepantes. Es posible que con los criterios actuales de la IHS (13), que aportan mayor concreción, podamos conocer de una forma más precisa la verdadera prevalencia del SBA en cada población.

2.3 Etiopatogenia

La etiopatogenia del SBA todavía es desconocida y, ha sido y es, motivo de gran controversia (34).

Hoy en día se explica el SBA como una condición dolorosa pobremente comprendida, de etiología compleja multifactorial, de forma que la coincidencia de diferentes factores podría ser la responsable de su génesis (15, 20, 34, 41). Aunque aún no conozcamos las causas que inician la sintomatología del SBA, se describe que tanto el inicio como la perpetuación del cuadro tendrían un origen neuropático (42).

El conocimiento es escaso acerca de los mecanismos capaces de generar ardor/dolor en la mucosa oral de estos pacientes, que además del dolor, desarrollan otros síntomas como xerostomía, alteraciones gustativas y alteraciones sensoriales. La condición para el diagnóstico es que estos síntomas aparezcan en ausencia de lesiones mucosas objetivables (13).

Otro tema polémico es el concepto de "SBA primario" y "SBA secundario". Muchos autores (3, 19, 39, 43) realizan esta diferenciación y definen como "SBA primario idiopático o esencial" aquellos casos en los que no existen causas que puedan justificar la sintomatología y como "SBA secundario" cuando se acompañan de alteraciones asociadas que pudieran considerarse causales.

Sin embargo, en la mayoría de los trabajos en los que se hace referencia al tratamiento del SBA secundario, se ha descrito que no se produce una mejoría significativa de la sintomatología al efectuar el tratamiento de las posibles causas identificadas (27, 44-47).

En la clasificación efectuada por la IHS (13) en el año 2013, y basándose en los datos publicados en estudios (5, 48-51), se descarta la existencia del SBA secundario y conceptúan todos los cuadros como de etiología neuropática. De hecho, en los comentarios de esta clasificación se manifiesta que "las evidencias actuales no justifican la incorporación del SBA secundario ni siquiera en el apéndice de la

Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3ª Edición (ICHD-III)" (13).

A pesar de todo lo mencionado, deberíamos interpretar con cautela estos resultados, ya que todavía hoy no contamos con datos suficientes para aceptar o rechazar ninguna hipótesis. Han sido muchos los trabajos (5, 12, 30, 46, 52) que han mostrado asociaciones entre el SBA y los diferentes factores propuestos como posibles agentes etiológicos de este trastorno.

A continuación revisamos las teorías más destacadas en relación con la etiopatogenia del SBA, y describimos aquellos factores que se han propuesto como causales de este cuadro clínico.

2.3.1 Mecanismos neuropáticos en la etiopatogenia del SBA

El dolor de cualidad "ardiente" es característico de muchas condiciones de dolor crónico asociado a daño nervioso y anomalías somatosensoriales, tanto del sistema nervioso central como periférico (3).

En este sentido, se ha sugerido que la ineficacia de los tratamientos para el SBA y la persistencia de la sintomatología pudieran deberse a la presencia de una alteración neuropática irreversible como base de esta enfermedad (42). De hecho, como se ha mencionado de forma previa, la IHS (13) define actualmente el SBA como un dolor neuropático de origen central y/o periférico.

Apoyando esta hipótesis, existen trabajos interesantes (7, 53-55) realizados durante los últimos 20 años en los que se asocia al SBA con diversas alteraciones neuropáticas periféricas y centrales. Por ejemplo, con alteraciones sensoriales de fibras periféricas trigeminales relacionadas con la nocicepción (7), o con la

disrupción en las vías moduladoras sensoriales que afectan al núcleo espinal del trigémino (53), probablemente relacionada con alteraciones previas en los ganglios de la base (54), o bien con trastornos autonómicos neurovasculares y microcirculatorios a nivel oral (56).

Muchos de los pacientes con SBA refieren síntomas gustativos. Por este motivo, se han realizado trabajos de investigación (55) sobre el sentido del gusto y se ha descrito que un número elevado de pacientes con SBA presenta una gran sensibilidad para percibir el sabor amargo de sustancias como el feniltiocarbamida (PTC) o el propil tiouracilo (PROP). Son los llamados "supergustadores", los cuales presentan de un modo característico una alta densidad de papilas fungiformes en el dorso lingual (57).

Además, se ha descrito que la intensidad del dolor en el SBA se correlaciona con la densidad de estas papilas fungiformes, de tal modo que aquellos individuos con un alto número de papilas gustativas presentarían una mayor predisposición a desarrollar SBA (55) (Fig 2.1).

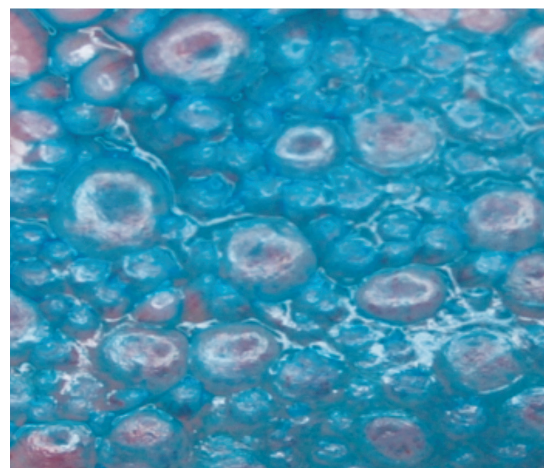


Figura 2.1: Imagen clínica de papilas fungiformes levemente teñidas, con morfología típica sobrelevada en forma de hongo en el dorso lingual de un paciente con SBA

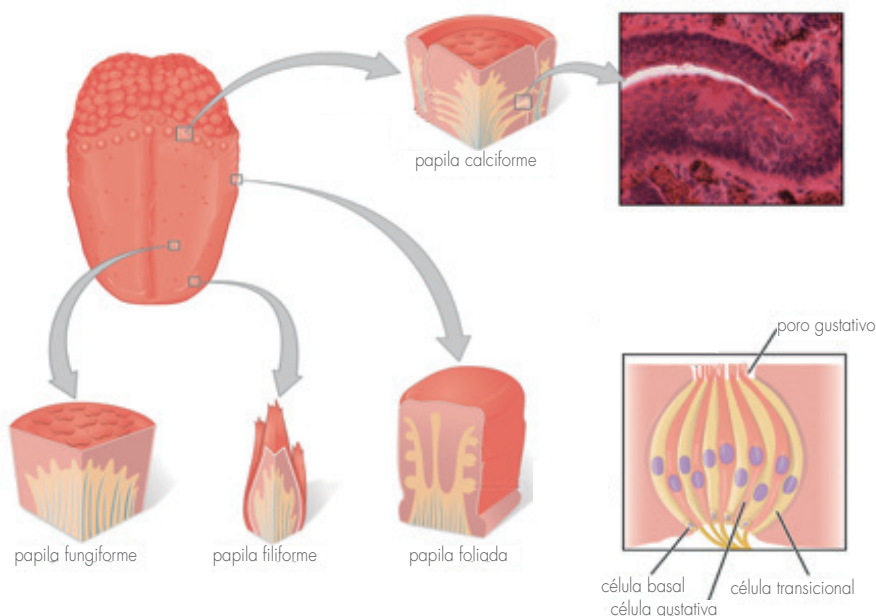


Figura 2.2: Representación gráfica de diferentes tipos de papilas gustativas y la sinapsis entre botones gustativos y fibras nerviosas epiteliales. CC BY 4.0 https://en.wikipedia.org/wiki/Taste_receptor.

Cada papila gustativa está rodeada por fibras nerviosas dolorosas y se ha sugerido que tener un mayor número de papilas gustativas podría entrañar un mayor riesgo de presentar alteraciones gustativas y dolorosas (55). En este sentido, se sabe que las fibras nerviosas epiteliales sinaptan con los botones gustativos de las papilas fungiformes (Fig. 2.2). Su estimulación podría inducir una sensación ardiente que experimentan los pacientes con SBA y afectar, además, a la percepción gustativa, justificando el desarrollo de alteraciones como la disgeusia y la hipogeusia (55).

La lengua esta inervada por los nervios: cuerda del tímpano, glossofaríngeo y lingual. La cuerda del tímpano se encarga de recoger la sensibilidad gustativa de los 2/3 anteriores de la lengua mientras que el glossofaríngeo recoge la sensibilidad gustativa del tercio posterior. El nervio lingual se encarga de recoger la sensibilidad nociceptiva lingual (Fig. 2.3).

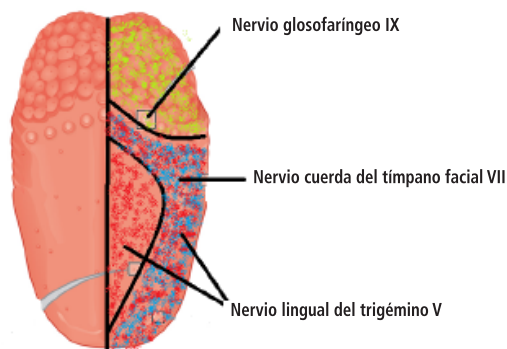


Figura 2.3: Representación gráfica de la inervación lingual de los nervios glossofaríngeo, cuerda del tímpano y lingual. CC BY 4.0 https://en.wikipedia.org/wiki/Taste_receptor

En algunos estudios (58-60) se ha descrito al SBA como un "dolor fantasma", ocasionado por una alteración del nervio cuerda del tímpano. Se ha referido que este nervio inhibe la sensibilidad dolorosa de la mucosa lingual,

por lo que su lesión podría generar una pérdida de inhibición del dolor, dando lugar a la aparición simultánea de alteraciones gustativas y dolorosas (58).

En otros estudios (57, 59, 61-63), se ha observado que la anestesia de la cuerda del tímpano incrementa la sensibilidad gustativa evocada en la parte contralateral posterior de la mucosa inervada por el glossofaríngeo. También se ha referido que la disfunción del nervio cuerda del tímpano podría alterar el equilibrio con el nervio lingual, provocando una hiperfunción de este nervio que daría lugar a la sensación de ardor (57, 59).

Estos resultados dieron paso a posteriores estudios funcionales y neuroanatómicos mediante la realización de biopsias linguales y análisis inmunohistoquímicos y microvasculares. Así, algunos autores (49, 64) describieron una reducción del número de fibras nerviosas de pequeño calibre y se observaron signos de degeneración axonal en los pacientes SBA respecto a los controles (49).

Así mismo, utilizando registros de imagen obtenidos mediante resonancia magnética funcional, Albuquerque y cols. (65) evidenciaron diferencias cuantitativas y cualitativas en los diferentes patrones de activación cerebral, ante estimulación térmica-dolorosa en el área del trigémino en pacientes SBA.

Yilmaz y cols. (66) describieron un incremento de los receptores de potencial transitorio térmico tipo I (TRPV1) y del factor de crecimiento neural en la lengua en pacientes SBA, así como una correlación entre el nivel de dolor y una mayor expresión del TRPV1.

En el año 2001, utilizando técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa (FDOPA), se observó que los individuos con SBA presentaban una menor capta-

ción de dopamina en el núcleo putamen (42). Posteriormente se describió un menor nivel de dopamina endógena y una reducción de la ratio de receptores D1/D2 en el putamen de pacientes con SBA respecto a controles (67), así como una disminución de la inhibición de la dopamina (42).

En este mismo sentido, Valls-Sole (68) describió que los desordenes en el sistema dopaminérgico nigroestriatal afectaban a la regulación de la nocicepción del sistema trigeminal, proponiendo que una reducción en los niveles de dopamina podría asociarse a una pérdida de inhibición sensorial.

Desde hace casi 20 años se conoce que los pacientes con SBA presentan alteraciones en los reflejos orofaciales, especialmente en el reflejo palpebral (RP)(50). Se ha referido que el RP está controlado por el sistema inhibitorio dopaminérgico a través de conexiones entre los ganglios basales y el núcleo motor del nervio facial. Por ello, las alteraciones del RP descritas podrían estar asociadas a una deficiencia en este mecanismo de control dopaminérgico nigroestriatal (5, 69).

En este sentido, en estudios electrofisiológicos en pacientes con SBA se ha descrito un incremento en la excitabilidad del RP similar a la encontrada en pacientes con Parkinson (50) y se ha referido que esta mayor excitabilidad esta asociada a otras alteraciones sensoriales (51).

Para la evaluación del sistema somatosensorial en pacientes con SBA se han realizado numerosos estudios electrofisiológicos (7, 51, 54, 58), especialmente para conocer la disfunción de las fibras delgadas. Mediante el empleo de cuantificación sensorial se ha mostrado que existe un incremento en los umbrales de detección gustativa tras estimular eléctricamente los 2/3 anteriores de la lengua, así como un alto ratio entre el umbral de detección gustativo y el umbral nociceptivo (7, 51).

Se han descrito alteraciones en los umbrales nociceptivos por estimulación térmica en pacientes con SBA evaluados mediante técnicas de cuantificación sensorial (70, 71). También se han descrito, en estos pacientes, alteraciones en los umbrales nociceptivos estimulados mediante láser argón (7).

En conjunto, todos estos resultados apuntan a la existencia de una alteración neuropática a nivel periférico y/o central como base subyacente del SBA, aunque todavía se desconozca el mecanismo etiopatogénico (50, 51, 58).

2.3.2 Factores etiológicos

A pesar de que esta patología se atribuye a un origen neuropático, existen un gran número de trabajos en los que se hace referencia a posibles factores causales del SBA. Habitualmente, estos factores se clasifican como locales, sistémicos y/o psicológicos (48).

La sintomatología del SBA podría ser el resultado de la interacción de mecanismos biológicos y psicológicos, pero este tema continua generando mucha controversia, ya que aún no existen evidencias científicas claras que avalen o rechacen ninguna de las teorías propuestas (15, 34, 41).

Se han descrito múltiples factores asociados al SBA y la mayoría de ellos se han propuesto

como posibles factores etiológicos (5, 72). De entre todos ellos hay algunos que destacan por haber presentado una asociación más frecuente con el SBA (5, 12, 30, 46, 52). Dado el gran número de situaciones clínicas que se asocian al SBA, hacemos referencia en estos antecedentes a los principales sugeridos en los estudios sobre la etiología de la enfermedad (5, 28, 72).

2.3.2.1 Factores Locales

2.3.2.1.1 Hábitos parafuncionales

Durante las últimas tres décadas, varios trabajos (25, 28, 73) han estudiado los diferentes tipos de parafunciones masticatorias como posible causa del SBA, pero no se han descrito datos concluyentes al respecto.

Ya Lamey y Lamb en 1988 (28), en un estudio prospectivo, describieron que los pacientes con SBA presentaban gran número de parafunciones como apretamiento lingual y apretamiento y/o rechinamiento dentario (Fig. 2.4).

Posteriormente, Svensson y Kaaber (24) describieron que la presencia de situaciones estresantes psicosociales crónicas, en pacientes portadores de prótesis, podría expresarse a través de la realización de hábitos parafuncionales como



Figura 2.4: Imagen clínica de alteraciones por apretamiento lingual (izquierda) y de alteraciones por apretamiento y rechinamiento dental (derecha).

movimientos involuntarios de la lengua. Se ha referido que estas parafunciones pueden ser causa de dolor en la musculatura oral (17), posiblemente porque generen cuadros de dolor miofascial (24), que a su vez producirían cambios de la función nerviosa y como consecuencia dolor ardiente oral característico del SBA. En este mismo sentido, Paterson y cols. (73) señalaron que las actividades como el apretamiento lingual y/o el rechinar dentario estaban asociados con la ansiedad en pacientes con SBA.

Gao y cols. (25) estudiaron los factores de riesgo respecto a padecer SBA y concluyeron que entre los principales factores se encontraban las parafunciones orales como el apretamiento lingual o la succión labial.

Por el contrario otros trabajos (30, 72) que igualmente evaluaron las asociaciones entre las parafunciones y el SBA, no encontraron diferencias significativas entre los pacientes SBA y los controles.

Por tanto, a día de hoy, continúa abierta la controversia sobre el papel que pueden estar desempeñando las parafunciones orales en la etiopatogenia del SBA.

2.3.2.1.2 Uso de prótesis dentales removibles

En numerosas ocasiones se ha descrito que el comienzo de la sintomatología del SBA coincidía con la colocación de prótesis bucodentales, existiendo numerosos trabajos (24, 74) en los que describe que los pacientes SBA asociaron directamente el uso de las prótesis con el desarrollo del SBA.

En la década de los 80 se propuso que cuando las prótesis presentaban un mal diseño podían ser causa del SBA y que confeccionar unas nuevas con un diseño adecuado, podría repercutir en una mejoría clínica de sus síntomas (28, 44). Paterson y cols. (73) manifestaron después

que, cuando los pacientes asociaban el uso de las prótesis con el SBA, éstas solían presentar un mal diseño, con frecuentes problemas de tamaño, con invasión del espacio libre o restricción de los movimientos linguales (Fig. 2.6).

Pero no todos los autores que han estudiado la relación entre las prótesis removibles y el SBA están de acuerdo con esta asociación. Tammiala-Salonen y cols. (18) encontraron que sólo el 6% de los pacientes con ardor señalaban la realización de prótesis nuevas como factor coincidente con la aparición de la sintomatología del SBA.

2.3.2.1.3 Infección por *Candida*

Se ha descrito a la infección por hongos del género *Candida* como un posible factor etiológico del SBA (46, 75, 76). Algunos trabajos (77, 78) refieren que existe mayor prevalencia de *Candida* en los pacientes SBA (Fig. 2.5).



Figura 2.5: Candidiasis lingual, imagen de un cultivo con + de 50 unidades Formadoras de Colonias (UFC).

Candida es un hongo saprófito que se estima que está presente en la cavidad oral entre el 20% y 70% de las personas, y que produce candidiasis a expensas de una proliferación micótica en la superficie de la mucosa oral. Dentro del género *Candida*, *Candida albicans* es la especie que con mayor frecuencia se aísla en la cavidad oral. Se ha descrito que si existiesen tests lo suficientemente sensibles se observaría que más del 90% de los individuos sanos estarían colonizados por *Candida* (79).

La sensación de ardor oral, además de en el SBA, ocurre en numerosas enfermedades orales, entre las que se encuentra las candidiasis. Por este motivo, resulta imprescindible definir unos criterios diagnósticos específicos y establecer un tiempo de evolución mínimo de 3 meses para poder diagnosticar adecuadamente a los pacientes con SBA (80).

La mayoría de los trabajos sobre *Candida* realizados en pacientes con SBA, han estudiado la presencia de *Candida* o bien las diferencias en la colonización respecto a una muestra control, sin definir lo que se consideraba una verdadera infección por *Candida* (28, 46, 72, 76, 77, 80).

Se cree que la mayor prevalencia de *Candida* en los pacientes SBA se podría asociar a la existencia de factores predisponentes como la xerostomía y el uso de prótesis (81). De hecho, en la última década, varios autores (72, 82) que investigaron la presencia de *Candida* como factor etiológico del SBA en estudios controlados, no encontraron ninguna asociación y cuestionaron que la infección por *Candida* pudiera ser un agente causal relevante en este trastorno, por lo que existe todavía una cierta controversia sobre la relación entre la presencia de *Candida* y el SBA.

2.3.2.1.4 Trastornos gustativos

Uno de los síntomas que refieren con más frecuencia los pacientes SBA son las alteraciones de la percepción del gusto como la disgeusia y la hipogeusia (28, 30). Muchos trabajos (24, 30, 33) hablan de una afectación gustativa entre el 41 y 70% de los pacientes que presentan SBA.

Las teorías principales sobre los mecanismos etiopatogénicos subyacentes en el SBA sugieren que el cuadro podría producirse por una alteración de las vías de transmisión de los nervios que recogen la sensibilidad gustativa en los botones gustativos. De hecho, en la cavidad oral existen localizaciones donde confluyen terminaciones de neuronas aferentes gustativas y nociceptivas (61). Por tanto, al estimular estas áreas se podrían producir diferentes sensaciones gustativas y/o dolorosas. También hemos explicado anteriormente cómo cada papila fungiforme contiene botones gustativos que recogen la sensibilidad gustativa y la nociceptiva, pudiendo estar ambas relacionadas con el dolor presente en el SBA (61, 83).

A principios del siglo XX, Fox (84) describió que algunas personas eran más sensibles al PTC, mientras que otras eran incapaces de percibirlo. En un estudio posterior de Grushka (55) relacionaron las personas incapaces de distinguir el sabor amargo de esta sustancia con la presencia de menor número de papilas fungiformes. El número de estas papilas está determinado genéticamente y se relaciona con la capacidad de distinguir sabores amargos (55, 83, 85). Grushka (55) describió a estos pacientes como "supergustadores" en función de su capacidad para percibir el sabor amargo de sustancias como el PTC o el PROP.

Diferentes trabajos (36, 86), realizados sobre la percepción gustativa de los pacientes con

SBA, han mostrado que ésta puede estar alterada. Se ha descrito que los pacientes SBA presentaban alteraciones gustativas, con umbrales de detección mayores para percibir el sabor dulce y salado. Otros trabajos explicaban que los pacientes SBA presentaban disminuida, e incluso abolida, la capacidad de percibir el sabor amargo (55, 86).

2.3.2.1.5 Otros factores locales

La reducción del flujo salival es otro de los factores que se ha propuesto como un factor etiológico para el SBA (87, 88). Puesto que la saliva juega un importante papel en el mantenimiento del confort y la salud oral, las alteraciones del flujo salival, de su composición, de las propiedades fisiológicas o una combinación de éstas, podrían contribuir a facilitar la aparición de SBA según diversos autores (28, 36, 46, 89, 90).

Por otro lado, se sabe que el SBA aparece de forma más prevalente en mujeres de edad avanzada (26), en las que se produce concomitantemente una disminución de la secreción salival. Este hecho podría avalar la hipofunción salival como un posible factor etiológico del SBA, aunque los datos publicados sobre la cantidad y la cualidad salival en el SBA son muy dispares. Existe a día de hoy una falta de acuerdo respecto si el flujo salival se puede considerar normal o no en este cuadro (91).

Se ha señalado a las infecciones por bacterias como posibles responsables de la aparición del SBA (46, 92). Existen numerosos trabajos (11, 46, 76, 92, 93) que explican que en pacientes con SBA se pueden aislar un mayor número de ciertas bacterias como *Enterobacter*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella*, *Staphilococcus aureus* y *Fusoespiroquetas*.

Las alergias a materiales dentales y a los alimentos también han sido propuestas como factores etiológicos. Algunos investigadores (9) refieren que los pacientes con SBA pueden presentar alergias a ciertos materiales dentales como: monómeros de resina, ácido ascórbico, esteres del ácido nicotínico, peróxido benzóico, 4-totyl diethanolamina, N-dimetil toluidina, níquel sulfato etc., y a determinados alimentos, aunque tampoco en este caso existen datos concluyentes (94).

Los problemas periodontales como la gingivitis o periodontitis, las lesiones ulcerativas orales, el trauma nervioso dental y los tratamientos odontológicos en general, también han sido asociados con el SBA (3, 5).

Los dolores regionales orofaciales musculoesqueléticos han sido igualmente relacionados con el SBA como otro posible factor implicado en su patogenia (95). También se han propuesto como factores causales a la lengua geográfica y fisurada y al galvanismo (5).

2.3.2.2 Factores sistémicos

2.3.2.2.1 Hipotiroidismo

Distintos trastornos hormonales han sido asociados con el desarrollo del SBA, siendo las alteraciones tiroideas uno de los trastornos que con más frecuencia se ha referido como causal de SBA. Las hormonas tiroideas toman parte en el proceso de maduración de las papilas fungiformes, por lo que pudieran estar relacionadas tanto con la génesis del ardor como con las alteraciones gustativas (96).

Felice y cols. (97) estudiaron en 2006 la función tiroidea mediante ecografía y analítica sanguínea y observaron que los pacientes con SBA presentaban mayor número de alteraciones tiroideas que los controles.

Además, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las anomalías en la percepción gustativa y la disfunción tiroidea. Con todo esto, concluyeron diciendo que el hipotiroidismo podía ser un factor negativo que contribuyese en las alteraciones gustativas y sensoriales trigeminales.

Otro trabajo (96) realizado al mismo tiempo también estudió la función tiroidea de la misma forma, empleando ecografía y analítica sanguínea, y observaron que los pacientes SBA presentaban más alteraciones tiroideas que los controles. Estos autores observaron que el 47% de pacientes SBA presentaban hipotiroidismo, el 22% eutiroidismo con alteraciones ecográficas y el 31% eutiroidismo sin alteraciones en la ecografía (96).

En general, estos trabajos sugieren que, en un número considerable de pacientes con SBA, el hipotiroidismo pudiera ser responsable de parte del dolor oral o de los síntomas gustativos, aunque se necesitarían más estudios para corroborarlo.

2.3.2.2.2 Alteraciones hormonas sexuales

El SBA también se ha asociado a las alteraciones de las hormonas sexuales femeninas y existe, aparentemente, una notable relación entre el SBA y la menopausia (5). Frutos y cols. (98) señalaron que durante la menopausia se producen frecuentemente manifestaciones orales, como el SBA.

Numerosos autores (28, 44, 75, 99, 100) han manifestado que el 90% de las mujeres que padecen síntomas de SBA se encontraban en la perimenopausia o postmenopausia.

La perimenopausia es el periodo hormonal femenino que transcurre desde que ocurren las primeras alteraciones en el ciclo menstrual hasta el año siguiente al cese definitivo de la menstruación. Es un periodo de transición difícil de establecer porque es muy variable. El Stages of Reproductive Aging Workshop (101) en el año 2001 la definió como el periodo que va desde dos años antes al año después del cese de la menstruación. Existen trabajos en los que se describe que la edad media de las pacientes con SBA es posterior a la menopausia (40).

Ya en 1978 Basker y cols. (27), estudiaron 114 mujeres que se encontraban en tratamiento por los síntomas que referían en la menopausia y el 43% de ellas presentaba ardor bucal. Años después, Wardrop y cols. (102) encontraron cifras muy similares de ardor bucal (46%) en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas.

Por otra parte, se sabe que las hormonas sexuales participan en el proceso de modulación y mantenimiento del dolor del área trigeminal (103). Existen investigaciones (102) que describen que durante la menopausia se producen alteraciones sensoriales orales, sugiriendo que la falta de estrógenos produce cambios atróficos en el epitelio oral que podrían estar asociados a la sensación de ardor en la boca.

Más recientemente, Woda y cols. (104) han propuesto que la caída de esteroides durante la menopausia podría conllevar una degeneración de las fibras nerviosas pequeñas de la mucosa oral y producir alteraciones en áreas cerebrales relacionadas con las sensaciones somáticas orales.

En relación con esta posible etiología, los estudios clínicos (47) realizados años antes con terapia hormonal mostraron unos resultados muy divergentes. Así, Forabosco y cols. (47)

estudiaron la eficacia del tratamiento con estrógenos en mujeres postmenopáusicas con ardor bucal, observando que el 50% expresaba alivio de los síntomas tras el tratamiento. Estos autores, identificaron receptores para estrógenos en la mucosa bucal y concluyeron que la eficacia del tratamiento hormonal dependía de la expresión de dichos receptores en la mucosa (47). Wardrop y cols. (102) también obtuvieron unos resultados similares en cuanto a la mejora de la sintomatología oral tras la ingesta de hormonas sexuales. No obstante, no todos los trabajos mostraron resultados en el mismo sentido. Así Vaidya observó que la terapia sustitutiva hormonal no mostró efectividad en el tratamiento de SBA (105), al igual que Ferguson y cols. (106) que no observaron ninguna mejoría en la sintomatología oral que presentaban las mujeres ooforectomizadas de su estudio, al ser medicadas hormonas sexuales. Tarkkila y cols. (107) tampoco encontraron beneficios clínicos en mujeres menopáusicas que tomaban hormonas sexuales.

Por consiguiente, en este tema también persisten dudas sobre la relación que subyace entre las alteraciones hormonales que se producen durante la peri y la postmenopausia y el SBA.

2.3.2.2.3 Alteraciones digestivas

Se ha relacionado el SBA con diferentes alteraciones digestivas como el reflujo gastroesofágico y/o la presencia de hernia de hiato (3).

En este contexto, Netto y cols. (108) observaron que los pacientes SBA presentaban más enfermedades gastrointestinales que los controles, aunque Becker y cols. (109), en otro estudio realizado a la par con pacientes que referían ardor intraoral recurrente, no observaron ningún tipo de asociación entre el reflujo

laringofaríngeo y el ardor intraoral.

Por tanto, también existe controversia con relación al papel que las alteraciones gastrointestinales desempeñan en el SBA.

2.3.2.2.4 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus se ha asociado tradicionalmente con el SBA, y desde hace tres décadas, se considera que la diabetes tipo II podría jugar un importante papel en el desarrollo del SBA (28, 110). Por otro lado, Basker y cols. (27) explicaron que existía una asociación entre el tipo de insulina que se utilizaba en el tratamiento de la diabetes y la aparición del SBA.

Trabajos más recientes (76, 111, 112) apuntan en otra dirección, afirmando que sólo entre un 2% y un 10% de los diabéticos presentan SBA. Además, fueron pocos los pacientes con SBA que presentaban valores anormales en el test de tolerancia a la glucosa (113, 114). No obstante, esta asociación continúa siendo controvertida y se han publicado al respecto algunos estudios (5) con hallazgos contrapuestos.

Por otra parte, sabemos que la diabetes puede predisponer a infecciones orales como las candidiasis, pudiendo ser por ello la responsable del ardor lingual en algunos pacientes (17). Una posible explicación para los resultados descritos previamente, podría ser que estos pacientes cuando padecen una infección micótica hubieran sido erróneamente clasificados como pacientes con SBA, debido a la utilización de unos criterios diagnósticos poco específicos (5).

Todos estos resultados discrepantes cuestionan también la posible asociación entre la diabetes y el SBA.

2.3.2.2.5 Ingesta de medicamentos

La ingesta de algunos fármacos se ha asociado con el SBA. Entre las medicaciones más referidas se encuentran los antidepresivos y los antihipertensivos, y entre estos últimos en especial los del grupo inhibidor de la enzima de la conversión de la angiotensina (IECA) (9, 41, 115-117).

Los pacientes con SBA son por lo general personas de edad avanzada con múltiples patologías, por lo que consumen una amplia gama de medicamentos (26). Entre los fármacos más consumidos se encuentran los psicotropos y los fármacos para el sistema cardiovascular (15), que son precisamente los descritos como los principales medicamentos asociados con el inicio del SBA (91). Algunos autores (115, 116) incluso explican la sintomatología del SBA como una reacción adversa a determinados fármacos.

Son numerosos también los trabajos (15, 91) que asocian el SBA con el consumo de fármacos antihipertensivos. Algunos de ellos (115, 116, 118), incluso especifican que esta asociación se produce preferentemente con los IECA.

Otros autores (119) señalan a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina) y a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina) como los fármacos asociados con la aparición del SBA.

Por último, otros investigadores (120) enfatizan el hecho que algunas benzodiazepinas como el clonazepam sean capaces de producir una sintomatología de ardor intraoral. Paradójicamente, el clonazepam es uno de los fármacos más empleado en el tratamiento del SBA (118, 121-123).

Se necesitarían, por tanto, muchos más estudios bien diseñados para verificar esta posible relación entre el consumo de determinados fármacos y el desencadenamiento del SBA.

2.3.2.2.6 Otros factores sistémicos

Se ha estudiado la asociación entre los déficits nutricionales y el SBA. Entre las alteraciones descritas han destacado especialmente las deficiencias vitamínicas de B1, B2, B6 y B12 además del ácido fólico, del zinc y del hierro (9, 28, 44, 45, 124-129).

Aunque existen trabajos (76, 111) que refieren una alta tasa de déficits nutricionales en los pacientes con SBA, otros (124, 130) señalan una prevalencia de estos déficits muy baja. Incluso hay investigadores (30, 33) que niegan esta posible asociación, y en estudios controlados no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con SBA y los controles.

Así mismo, algunos estudios (28) defienden la eficacia del tratamiento con suplementos vitamínicos del complejo B para la mejora de los síntomas del SBA, pero trabajos, realizados con un mayor rigor metodológico (124) no han encontrado alivio alguno de los síntomas tras la ingesta de complejos vitamínicos en los pacientes con SBA.

En un estudio (125) sobre la importancia de otros déficits nutricionales menores en el SBA se reportaron bajos niveles de ácido fólico y hierro, sugiriendo que la anemia podría tener un papel en la patogénesis del SBA. Posteriormente, Osaki y cols. (131) señalaron que los pacientes con déficit de hierro presentaban una reducción del umbral del dolor lingual.

Estas posibles asociaciones de los déficits nutricionales con el SBA siguen siendo muy controvertidas y existen pocos datos fiables que avalen estos resultados.

Algunos autores (61, 132) estudiaron la asociación de diversos virus (citomegalovirus, herpes simple, herpes varicela zoster) y el SBA, pero sin obtener resultados concluyentes.

Aunque a día de hoy son pocos los estudios epidemiológicos (24, 133) que especifiquen en detalle las enfermedades sistémicas asociadas con el SBA, se sabe que este grupo de pacientes presenta una elevada coincidencia de enfermedades sistémicas crónicas, que podrían predisponer al desarrollo de las manifestaciones sintomáticas del cuadro.

2.3.2.3 Factores psicológicos

Diversos trabajos (61, 72, 134) defienden que las alteraciones psicológicas pudieran tener un papel importante en el desarrollo del SBA. A pesar de que la asociación entre las alteraciones psicológicas y el SBA parezca clara, y se haya sugerido en multitud de ocasiones en la literatura científica (46, 135-138), su participación como agente causal del SBA carece aún de una evidencia fiable. Por ello, podemos señalar que estamos una vez más ante un factor etiopatogénico controvertido. Para algunos autores (139), estas alteraciones psicológicas serían agentes causales del SBA, mientras que otros (36) defienden que son sólo una consecuencia del dolor crónico.

Así, Peñarrocha (140) defiende que toda experiencia dolorosa presenta una correlación con las alteraciones psicológicas y explica que el dolor siempre se asocia a la ansiedad y la depresión. De hecho, se han observado mayores prevalencias de alteraciones psicológicas en los pacientes con SBA (9), especialmente con la ansiedad y la depresión (29, 33, 46, 74, 141).

Por otra parte, Muzyka y cols. (142) manifestaron que la ansiedad podía disminuir el umbral del dolor, predisponiendo al desarrollo del SBA. Algunos autores (52, 73, 143, 144), han descrito que la ansiedad es la alteración psicológica más asociada al dolor referido en

el SBA. En otros trabajos (33, 141, 145) se ha descrito que la depresión es la alteración más frecuente.

Jerlang y cols. (1) mencionaron que, tras un proceso traumático como pudiera ser la pérdida de un ser querido, un divorcio o una jubilación, las personas podrían desarrollar rasgos alexitímicos que contribuirían en el desarrollo del SBA. Por contra, pocos años antes, Eli y cols. (146) no encontraron ninguna asociación relevante entre el SBA y presentar acontecimientos de vida traumáticos. Aunque desconocemos la trascendencia de estas experiencias vitales, es posible que pudieran actuar como un factor de vulnerabilidad a la hora de desarrollar el SBA (147).

Podemos concluir diciendo que, tras estudiar los diversos factores etiológicos que han sido asociados al SBA, en la mayoría de los casos, los resultados de los trabajos no presentan la suficiente consistencia como para considerarlos factores causales del cuadro. Es más, en relación a muchos de los factores estudiados se han descrito resultados contrapuestos en los estudios efectuados (5, 12, 105).

Al igual que mencionábamos en el apartado de la epidemiología, para el estudio de los factores etiológicos también es importante que todos los trabajos utilicen los mismos criterios diagnósticos para el SBA para poder comparar después sus resultados.

Los pacientes con SBA refieren con frecuencia que el inicio de los síntomas coincide con diferentes situaciones clínicas que ellos proponen como responsables de la enfermedad (5). En este contexto, existen numerosos trabajos (8, 17, 44, 146) que describen estos factores y hacen referencia a los antecedentes psicológicos traumáticos, los procedimientos odontológicos como la colocación de una prótesis, los cambios de medicación e, incluso, los cambios

hormonales producidos durante la menopausia. Los datos aportados en diferentes trabajos son meramente descriptivos y no conocemos su verdadera relación con el SBA (8, 148). En todo caso el porcentaje de pacientes que describen un posible factor causal es muy elevado por lo que debiera ser objeto de estudio en los trabajos sobre el SBA.

Como consecuencia del desconocimiento actual sobre la etiología del SBA no se han podido desarrollar tratamientos específicos. El tratamiento de los posibles factores etiológicos descritos no eliminan los síntomas en la mayoría de casos (3).

Son necesarios más estudios e investigaciones con un buen diseño metodológico y con criterios diagnósticos aceptados universalmente para poder reconocer los factores etiológicos que se asocian al SBA.

2.4 Características clínicas del SBA

Aunque el síntoma principal y el único que incluyen los criterios diagnósticos sea el dolor, existen otros síntomas que se presentan con gran frecuencia, como la xerostomía y los síntomas gustativos. En este sentido, muchos autores (5, 9, 41, 89, 149) defienden que esta triada sintomática es característica del cuadro. Además, con frecuencia se acompaña de otros síntomas menos referidos en la literatura.

2.4.1 Dolor

Los pacientes con SBA refieren dolor crónico que describen como ardor o quemazón en la mucosa oral. El dolor suele ser espontáneo y en muchas ocasiones no lo asocian a factores desencadenantes (18, 30).

La topografía del cuadro doloroso no es patognomónica, es referido habitualmente como un dolor bilateral intraoral, aunque también se han descrito casos de localización extraoral (21).

Normalmente el dolor es simétrico y afecta a más de una localización (21). El lugar que con mayor frecuencia se ve afectado es la lengua, especialmente la punta y los dos tercios anteriores, seguida del labio inferior, paladar duro, labio superior y reborde alveolar (18, 24, 30, 125, 137, 146). Otras localizaciones menos frecuentes del dolor son la mucosa yugal, el suelo de la boca, el paladar blando y la orofaringe (9, 21).

La intensidad del dolor puede variar notablemente, desde leve a grave, aunque el dolor moderado es la presentación más frecuente (1, 12, 27, 30, 139). La intensidad media recogida mediante una escala visual analógica (EVA) oscila entre 5 y 8 (28, 150).

Al emplear el Cuestionario de Dolor McGill (CDM) para la caracterización del dolor, los pacientes con SBA lo describen como ardiente, sensible, fastidioso y persistente (19, 30). Se puede decir que el dolor que sufre el paciente con SBA es cuantitativamente similar pero cualitativamente diferente al dolor sufrido en una odontalgia (81, 151).

La sensación de ardor normalmente aumenta a lo largo del día, alcanzando la intensidad máxima al atardecer y desaparece con el sueño en la mayoría de los casos, por lo que no suele generar interferencia nocturna (9, 12, 152).

Basándose en las características del dolor referidas por los pacientes, Lamey y Lewis (52) establecieron en 1989 una clasificación que dividía a los pacientes SBA en tres grupos:

- **Tipo 1:** se caracteriza por un dolor progresivo, donde el paciente se despierta sin dolor, se instaura a lo largo de la mañana, aumenta gradualmente, hasta alcanzar su pico máximo al atardecer. Afecta al 35% de los pacientes SBA. Se asocia en ocasiones a enfermedades sistémicas como por ejemplo, déficits nutricionales o diabetes.

- **Tipo 2:** los síntomas son constantes a lo largo del día y el paciente suele presentar dificultad para conciliar el sueño. Afecta al 55% de los pacientes. Se asocia a alteraciones psicológicas como cambios de humor y alteraciones en los hábitos alimenticios.

- **Tipo 3:** los síntomas son intermitentes, presenta periodos libres de dolor durante el día y afecta a localizaciones atípicas. La padecen el 10% de los pacientes y se ha asociado a alérgenos orales.

Algunos pacientes pueden presentar otros dolores asociados como cefaleas, dolor en el área de la articulación temporomandibular (ATM), dolor referido por la musculatura masticatoria, dolor de cuello, de los hombros y de la musculatura suprahioides (24, 130).

Una anamnesis más minuciosa del síntoma "dolor" realizada en los protocolos clínicos de los pacientes con SBA sería de gran relevancia de cara a aportarnos más datos sobre este trastorno.

2.4.2 Xerostomía

Dos terceras partes de los pacientes con SBA refieren xerostomía (8, 15, 26, 30, 75, 144). La xerostomía es una sensación subjetiva de tener la boca seca y no siempre es indicativa de disfunción de las glándulas salivales (26, 153).

Es un dato clínico que en el SBA produce mucha controversia, ya que algunos autores (18, 28, 99, 153), defienden la existencia de alteraciones en las glándulas salivales y otros (91, 154, 155) por el contrario creen que no. Así, Glick y cols. (154) no observaron diferencias en la tasa del flujo salival total en reposo en pacientes posmenopáusicas con y sin SBA. De la misma forma Niedermeier y cols. (155), años después, tampoco observaron reducción en el flujo salival de las glándulas parótidas, pero sí en las glándulas palatinas de los pacientes SBA. Por contra, otros autores (90, 133), sí encontraron reducciones significativas del flujo salival estimulado en los pacientes SBA.

La xerostomía se asocia también a la presencia de problemas psicológicos como la depresión (156). Muchos de los pacientes que padecen SBA son pacientes polimedicados que ingieren psicotrópicos y otros fármacos con potencial xerostomizante, por lo que debemos tener en cuenta que la xerostomía puede ser un efecto secundario a la ingesta de estos fármacos (12, 117, 153, 156).

2.4.3 Síntomas gustativos

Entre el 41 y 70% de los pacientes con SBA refieren síntomas gustativos (5, 24, 28, 30, 51, 146, 157). Dentro de las alteraciones gustativas, la disgeusia es la más frecuente, y comúnmente el paciente suele percibir sabores metálicos, amargos o ambos (3).

Como ya se ha mencionado en la etiopatogenia, los pacientes con SBA pueden tener alterada de la percepción gustativa. Ello explicaría que algunos individuos con SBA percibirían las soluciones dulces como menos intensas. Sin embargo, también podrían aumentar la capacidad gustativa para el sabor dulce y amargo

por encima del umbral (22). Una expresión sintomática muy frecuente en el SBA es la hipoacusia (3, 5).

2.4.4 Otras alteraciones sensoriales

Scala y cols. (5) describieron que en esta enfermedad se produce una alteración de la percepción de la función sensorial, lo que daría lugar a la manifestación de una amplia variedad de síntomas en el SBA.

Además de la xerostomía y los síntomas gustativos, otras alteraciones sensoriales de la percepción también han sido descritas por otros autores (10, 152). Así, Sardella y cols.(12) hablaban en su trabajo de la existencia de otros síntomas subjetivos como la parestesia oral.

Aunque estas otras alteraciones sensoriales sean difíciles de definir, puesto que hablamos de alteraciones en la percepción de estos pacientes, existen cada vez más autores (5, 9) que las referencian, e incluso las contemplaron en la última reunión de expertos de la IHS (13) en el año 2013, por lo que resulta necesario continuar estudiándolas.

2.5 Características psicopatológicas de los pacientes SBA

Se ha identificado un fuerte componente psicológico en los pacientes con SBA (158). De la misma forma que se produce en otros cuadros de dolor crónico orofacial, las disfunciones psicológicas son comunes en estos pacientes (20, 151). Así por ejemplo, en el trabajo de Jerlang y cols. (1), se argumenta que las alteraciones somáticas pueden ser consecuencia

de experiencias vitales traumáticas y podrían asociarse al dolor crónico, a las alteraciones de la personalidad y a los cambios de humor.

Han sido muchos los estudios clínicos (1, 33, 44, 133, 146, 159, 160) que han asociado el SBA con diferentes alteraciones psicológicas como la depresión, la ansiedad, la hipocondría, las alteraciones del humor, la cancerofobia, la somatización, la obsesión y la hostilidad. Aunque no todos los investigadores defienden la existencia de una mayor prevalencia de alteraciones psicológicas en el SBA (150).

De todas las posibles alteraciones psicológicas, las que se han descrito con mayor frecuencia asociadas al SBA han sido la ansiedad y la depresión, al igual que ocurre en los cuadros de dolor crónico en general (73, 133, 160-165).

En varios estudios (33, 73, 136, 143-145) se refiere un porcentaje muy elevado de pacientes con ansiedad en el colectivo con SBA, que varía desde el 10,8% al 73%. Estos mismos autores hacen referencia a una prevalencia de depresión en pacientes SBA que oscila entre el 13% y el 75%. Melzack y cols. (166) explicaron que la ansiedad y la depresión podían aumentar o disminuir los impulsos nerviosos y cambiar la percepción del dolor.

Patton y cols. (48) refirieron en su trabajo que el 21% de los pacientes con SBA expresaban estrés psicológico. La hipocondría y otras fobias como la cancerofobia se han asociado también con el SBA y su presencia podría indicar mal pronóstico (1, 28, 151).

Varios trabajos han realizado tratamiento psicológico como terapia cognitiva, y han encontrado una disminución del dolor en estos pacientes (135, 138). También se ha referido que el tratamiento farmacológico contra la

depresión y la ansiedad, reduce el dolor del SBA (167, 168). Los pacientes con SBA con frecuencia refieren una baja calidad de vida y también se ha descrito que, en general, los cuadros de dolor crónico conllevan alteraciones psicosociales graves (169). Por estos motivos, la terapia psicológica, especialmente las técnicas cognitivo-conductuales, se han propuesto como una herramienta terapéutica fundamental en el SBA (1, 158, 159, 170-173).

Otros trabajos (29, 44, 133) también han referido al efecto que podrían tener los cuadros de dolor de un largo tiempo de evolución en los perfiles psicopatológicos. Se ha observado que las alteraciones psicológicas son independientes de la intensidad de los síntomas, aunque normalmente suelen aparecer en pacientes con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (26, 135).

Se ha descrito una prevalencia muy variada respecto a las alteraciones psicológicas entre los pacientes SBA (136). Estas diferencias suelen ser explicadas por el empleo de diferentes métodos y escalas de evaluación en los numerosos trabajos (48, 136, 141).

Dada la disparidad de los datos obtenidos, es muy importante el empleo de escalas de evaluación psicológica que nos ayuden a definir mejor el perfil de los pacientes SBA y tenerlo en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico y elaborar el plan de tratamiento.

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico del SBA es exclusivamente clínico y se basa únicamente en la sintomatología referida por el paciente, dado que no contamos con pruebas clínicas útiles en el diagnóstico (34, 111).

Aparte de una caracterización clínica exhaustiva, conviene realizar una evaluación detallada de todos los posibles factores que pudieran estar asociados con el trastorno (3).

La IHS, en el año 2013, definió el SBA como una sensación de ardor o disestesia intrabucal que aparece de manera diaria durante más de dos horas en un período superior a tres meses, sin lesiones causales clínicamente evidentes (13).

En esta reunión se propusieron los siguientes criterios diagnósticos:

- A.** Dolor bucal que cumple los criterios B y C
- B.** Recurrencia diaria, durante más de dos horas, en un período de más de tres meses
- C.** El dolor presenta las dos características siguientes:
 - 1. Calidad quemante
 - 2. Se siente de manera superficial en la mucosa bucal
- D.** El aspecto de la mucosa bucal es normal y la exploración clínica, incluyendo las pruebas sensitivas, es normal
- E.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Aunque la IHS establezca unos criterios diagnósticos específicos para la enfermedad, ello no excluye la posibilidad de que haya autores que utilicen criterios de inclusión diferentes en sus estudios. En los trabajos publicados de forma previa a esta clasificación de la IHS, muchos estudios clínicos establecían unos criterios diagnósticos propios lo que dificulta la comparación de sus resultados (5-8).

Para poder alcanzar un diagnóstico adecuado, López-Jornet y cols. (9) destacaron que se debe realizar una amplia anamnesis del dolor en el paciente con sospecha clínica de SBA,

enfatisando en la historia clínica aspectos como su localización, la existencia de factores desencadenantes y mitigantes, el curso del dolor y la presencia de síntomas acompañantes como xerostomía, disgeusia, hipogeusia, ulceraciones, hormigueo, etc.

En el estudio de López-Jornet y cols. (9) se recomienda también descartar de forma específica algunas enfermedades como el Síndrome de Sjogren, la diabetes, la candidiasis, los déficits de hierro, folatos, zinc o vitaminas del grupo B, ya que son capaces de generar una sintomatología similar a la que encontramos en el SBA.

Se aconseja también prestar especial atención en la historia clínica a la ingesta de medicación con potencial xerostomizante, así como a la presencia de hábitos parafuncionales y a las alteraciones psicológicas, como factores relevantes a la hora de realizar el diagnóstico del SBA (5, 134, 174).

La cuantificación del dolor, en el SBA y en otros cuadros de dolor crónico, es fundamental, tanto para el diagnóstico como para la valoración del tratamiento. Existen diferentes tipos de cuestionarios para evaluar el dolor, los unidimensionales que valoran la intensidad y los multidimensionales que estudian diferentes dimensiones del dolor (175).

Además de la utilización de cuestionarios específicos para valorar el dolor, como la EVA, el Cuestionario Breve de dolor (CBD) y el CDM, son de uso habitual otros cuestionarios que pueden ser de gran utilidad clínica que estudian los perfiles psicológicos, para determinar en qué medida los factores afectivos, cognitivos y conductuales contribuyen a la percepción del dolor (175).

La EVA es una escala unidimensional para la valoración del dolor que fue diseñada por Hus-

kinson en 1976 y es el método más empleado en la mayoría de cuadros de dolor. Se trata de una línea de 10cm que representa la experiencia dolorosa siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable (175).

El CBD se utiliza para realizar la valoración de la intensidad y la interferencia que genera el dolor en la vida del paciente. Fue elaborado por Daut y cols. en 1983 (176) y posteriormente Badia y cols. (177) lo validaron al castellano. En los últimos años se ha extendido su uso al dolor crónico no oncológico y se ha utilizado para la evaluación de enfermedades como la esclerosis múltiple, dolor musculoesquelético, neuropatía periférica diabética y neuralgia postherpética entre otros, puesto que existen multitud de trabajos que respaldan su utilidad en la valoración del dolor crónico (178-184).

El CDM fue creado por Melzack y Torgerson en 1971 (185) y Melzack en 1975 (186) y en 1990 Ruiz y cols. elaboraron la versión española (187). Ha sido ampliamente utilizado para la caracterización multidimensional del dolor. Recoge información sobre las dimensiones sensorial, afectiva y evaluativa y se ha utilizado en diversos cuadros de dolor crónico como el síndrome de dolor crónico pélvico, la rinosinusitis crónica, la neuropatía periférica diabética y el dolor reumático crónico entre otros (188-192).

En relación con el estudio de las alteraciones psicológicas presentes en el SBA, se han empleado numerosos cuestionarios de evaluación psicológica. La ansiedad y la depresión han sido las alteraciones psicológicas más estudiadas mediante cuestionarios como el *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) (29, 193) y el *Beck Depression Inventory* (BDI) (1). Otros cuestionarios como el *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) (150, 151) y el *Symptom Checklist 90* (SCL 90 R) (136, 150), también

han sido empleados en el SBA para estudiar los diferentes rasgos de las alteraciones psicológicas presentes en estos pacientes.

El SCL-90 R es un cuestionario elaborado por Derogatis en 1973 (194) y revisado y validado al castellano por González de Rivera y cols. en 2002 (195). Es un instrumento ampliamente empleado tanto en la clínica como en la investigación a nivel internacional (195). Recoge un amplio espectro de dimensiones de psicopatología y malestar emocional y ha sido utilizado en numerosos cuadros de dolor crónico, incluido el SBA, para estudiar el sufrimiento psicosomático (136, 196-200).

Estos cuestionarios son de gran importancia para la comprensión global del cuadro, para predecir con más precisión la evolución de la enfermedad y para establecer pautas terapéuticas individualizadas (19).

Para el diagnóstico del SBA se debe realizar un examen intraoral y extraoral exhaustivo, descartando la presencia de lesiones como eritemas, erosiones, ulceraciones, depapilaciones linguales, atrofas, gingivitis y periodontitis. Es muy importante descartar que la cavidad oral presente anomalías como inflamaciones o zonas atroficas en la mucosa. De la misma forma, se descartarán problemas dentales, protéticos y oclusales y se verificará también que el flujo salival es el adecuado (5, 9).

Por último, se solicitarán los análisis complementarios como analítica sanguínea, cultivo fúngico en mucosa oral y prótesis, test epicutáneo para descartar posibles alergias, todo ello con el fin de establecer el diagnóstico más preciso (5, 9).

Uno de los problemas más frecuentes ante el que nos encontramos a la hora de caracterizar clínicamente a los pacientes con SBA, es que el ardor o quemazón oral no es un síntoma pa-

tognomónico de esta enfermedad y puede estar asociado a otras entidades como el liquen plano oral erosivo, las candidiasis y la lengua geográfica (76, 201).

De aquí la importancia de contar con protocolos diagnósticos clínicos específicos dirigidos a la caracterización clínica y psicológica de los pacientes con SBA, que será imprescindible para su manejo clínico (5).

2.7 Tratamiento

La primera fase del tratamiento consiste siempre en explicar al paciente las características de su enfermedad y su condición benigna, actuación que influye en gran medida sobre la evolución de la enfermedad (202). Así mismo, se debe informar al paciente que la evolución es impredecible, y que cursará con periodos de mejoría y de empeoramiento de sus síntomas, lo que probablemente, requerirá asistencia especializada durante años (5, 34, 202).

El manual de referencia de las recomendaciones del manejo del SBA, escritas por el Comité Mundial de Medicina Oral IV, hace hincapié en tres posibles tratamientos del SBA: el tratamiento tópico, el sistémico y el psicológico (203, 204).

2.7.1 Tratamiento tópico

Entre los estudios sobre fármacos tópicos utilizados, destaca el ensayo clínico controlado doble ciego, randomizado (122), que utilizó el clonazepam, una benzodiazepina GABAérgica agonista GABA A (121). Se trata de un trabajo elaborado por Gremeau-Richard y cols. (122) en el año 2004, en el que se valoró la evolución del dolor tras la administración de clonazepam tópico. Tras 14 días de tratamien-

to diario, el 66% de los pacientes refirieron una mejoría del dolor, y tras 6 meses de tratamiento, el alivio sintomatológico lo notaron sólo el 29% (122). Otros estudios también mostraron la eficacia del clonazepam tanto por vía tópica (205) como por vía sistémica (206).

La capsaicina tópica también ha mostrado eficacia en diversos estudios (207-209). La capsaicina es la sustancia alcaloide del pimiento capsicum y actúa a nivel del receptor TRPV1, previniendo la acumulación de sustancia P en las neuronas sensoriales (210) y contribuyendo a la desensibilización de los receptores a largo plazo, por lo que reduciría la sensación de ardor (204). La administración sistémica de la capsaicina ha demostrado producir problemas gástricos (208), sin embargo, este efecto adverso se reduce cuando se administra tópicamente (207). Los diferentes estudios (207, 208) realizados con capsaicina en SBA han demostrado su eficacia, entre ellos se encuentra el estudio doble ciego realizado por Silvestre y cols. (211) en el cual se daba capsaicina en enjuague oral a los pacientes SBA durante una semana en comparación con un grupo placebo, refiriendo que el grupo de la capsaicina refería mejoras significativas de los síntomas.

2.7.2 Tratamiento sistémico

El fármaco de uso sistémico más estudiado en el SBA ha sido el ácido alfa-lipoico (ALA), sustancia neuroprotectora que neutraliza radicales libres disminuyendo el estrés oxidativo (212). Muchos autores (207, 213-219) han estudiado en el efecto del ALA en el SBA empleando una EVA para evaluar su respuesta, con un seguimiento que variaba en la mayoría de los casos entre 1 y 2 meses. Algunos estudios (215) apoyaron la eficacia del trata-

miento, mientras que otros (216, 217, 218) no refirieron la efectividad del mismo. Uno de los estudios clínicos aleatorizados que mostró efecto beneficioso fue el realizado por Femiano y cols. (215) en el que se administró diariamente esta sustancia durante 2 meses y se obtuvo una mejoría significativa respecto al grupo control en 2/3 de los pacientes. Esta mejoría se mantuvo en el 70% de los individuos tras un año de evolución. Este mismo grupo investigador llevó a cabo posteriormente otros trabajos que avalaron sus resultados previos respecto a la eficacia del ALA (213, 214, 220).

Se han realizado numerosos estudios con otras sustancias farmacológicas, entre ellas diferentes antidepresivos, que no han reportado beneficios claros como tratamiento del SBA (221, 222). Además, la mayoría de estos estudios muestran una baja calidad metodológica por lo que su evidencia es muy reducida.

2.7.3 Tratamiento psicológico

Las terapias psicológicas han sido empleadas en el abordaje de los pacientes con SBA, aunque debemos señalar que la última revisión Cochrane (223), sobre la eficacia de la terapia psicológica en el dolor neuropático, no ofrece conclusiones claras respecto al beneficio de este tipo de tratamientos. Por el contrario en la revisión sistemática realizada por Kisely y cols. (203), en el año 2016, se describe que las terapias psicológicas mejoran la sintomatología del SBA (135, 224).

Podríamos concluir en este apartado sobre la terapia del SBA, que aunque a fecha de hoy no contamos con un tratamiento totalmente eficaz para el SBA, el ALA, el clonazepam, la capsaicina y la psicoterapia han demostrado ser las terapias con mayor beneficio (203).

La mejora en la identificación de las causas del SBA y de los factores de riesgo asociados, podrá ayudarnos a desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas (225).

Los recientes hallazgos, en relación a los factores neurofisiológicos implicados en la etiopatogenia del SBA, nos obligan a plantear nuevas estrategias de tratamiento (225).

2.8 Evolución

La información disponible sobre el curso natural de la enfermedad es escasa. Según Grushka (89), los síntomas permanecen de manera continua durante meses, incluso años, con una remisión parcial de ellos en el 50% de los casos y se reporta una remisión espontánea completa tras el transcurso de 6-7 años de hasta en el 20% de los casos.

No obstante, Sardella y cols. (12) limitaron esta remisión espontánea a tan solo un 3% de los casos tras 5 años y Danhauer y cols. (226) refirieron un 3,8%.

Complementando estos estudios previos, Klawns y cols. (134) expusieron posteriormente que en el 28% de los casos sí se producía una remisión moderada en sus pacientes tras 5 años de seguimiento clínico evolutivo.

De todas formas, la remisión, si se llega a dar, se produce en una minoría de los pacientes con SBA, por lo que deberemos analizar el resto de las características clínicas y los aspectos psicológicos además de valorar la calidad de vida que presentan. La búsqueda de predictores clínicos fiables de la evolución de la enfermedad es una de las metas de este trabajo.

pacientes, material y métodos

pacientes, material y métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo de casos y controles, en la Unidad de Dolor Orofacial y Trastornos Temporomandibulares del Servicio Clínica Odontológica de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). La recogida de pacientes se realizó entre Febrero del 2012 y Enero del 2014.

El Proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos de la UPV/EHU (CEISH/104/2011).

3.1 Pacientes SBA/Control

La muestra de estudio estuvo compuesta por 121 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos establecidos por la IHS para el SBA (14). Además, se incluyó un criterio de duración de la enfermedad, descartando los cuadros de corta evolución.

Los criterios diagnósticos fueron:

- Dolor bucal diario que persiste la mayor parte del día
- Mucosa oral con apariencia normal
- Exclusión de enfermedades locales o sistémicas que justifiquen el dolor
- Duración del cuadro superior a 3 meses

Entre las causas locales de exclusión que pudieran justificar esta sintomatología, se buscaron específicamente: la enfermedad liqueniode oral, la eritroplasia oral, el lupus eritematoso, las viriasis orales, la leucoplasia oral, el eritema multiforme, la sialoadenitis, las infecciones bacterianas y micóticas orales, el pénfigo, el penfigoide mucoso, las neoplasias orales y salivales y el síndrome de Sjögren.

Los pacientes diagnosticados de SBA tenían una edad media de 61,90 años (+/-11,14) y un rango de 28 a 89 años. El 86,8% de la muestra (n= 105) fueron mujeres y el 13,2% hombres (n=16).

La muestra control presentaba 120 individuos seleccionados entre los pacientes mayores de edad que acudían para realizar una revisión odontológica al Servicio Clínica Odontológica de la UPV/EHU, utilizando para su inclusión una tabla de números aleatorios. Ninguno de los individuos seleccionados presentaba SBA en el momento del estudio.

La muestra control tenía una edad media de 49,75 años (+/-14,47) y un rango de 19 a 84 años. El 55% de la muestra (n= 66) fueron mujeres y el 45% hombres (n=54).

Se excluyeron todos aquellos individuos que por déficits cognitivos mostraron dificultad para cumplimentar los cuestionarios, bien por edad o por incapacidad intelectual. Fueron excluidos 3 pacientes con SBA y 4 controles.

Tanto los pacientes SBA como los controles que participaron en el estudio recibieron información específica sobre el estudio por parte del entrevistador, además de una hoja de información detallada y el consentimiento.

3.2 Historia médica general

3.2.1 Antecedentes médicos

Se interrogó a los participantes sobre sus antecedentes médicos generales y, además, se solicitó la colaboración del médico de familia para contrastar estos datos y obtener información acerca de las medicaciones prescritas al paciente desde los 3 meses previos a la aparición del SBA.

Se preguntó, específicamente, sobre la presencia de aquellas enfermedades descritas como posibles factores etiológicos del SBA: hernia de hiato/reflujo gastroesofágico, hipotiroidismo, diabetes mellitus y trastorno ansioso-depresivo.

3.2.2 Consumo de fármacos

Se recogió información acerca del consumo de fármacos xerostomizantes que se agruparon de acuerdo con los grupos descritos por Ship y cols. en 2002 (227): antidepresivos tricíclicos, tranquilizantes, antihistamínicos, antihipertensivos, citotóxicos, antiparkinsonianos y anticonvulsivantes. Se preguntó de forma específica sobre el consumo de fármacos inhibidores IECA.

3.2.3 Menopausia

A las mujeres se les preguntó la fecha de la última menstruación (FUM) para estudiar la asociación temporal entre la menopausia y el inicio del SBA. Se consideró perimenopausia el periodo comprendido entre los dos años previos y un año posterior a la FUM (101).

3.2.4 Presencia de dolor regional o sistémico

Se interrogó sobre la presencia de dolor en otras localizaciones corporales diferentes de la boca, con una frecuencia mayor a un día/semana. Se preguntó sobre la presencia de dolor regional (cefalea, dolor facial y cervical) y sistémico. Posteriormente se dividieron las muestras SBA y control en 3 grupos, en función de la presencia de estomatodinia + dolor sistémico, estomatodinia + dolor regional o sólo estomatodinia.

3.3 Historia clínica del SBA

3.3.1 Frecuencia y momento de aparición de los síntomas del SBA

Se registraron el momento de aparición y el tiempo de evolución de los síntomas del SBA: estomatodinia, xerostomía, síntomas gustativos (disgeusia/hipogeusia) y otras alteraciones sensoriales, como la sensación de ulceraciones, hormigueo, arenilla, etc. Al agrupar el resto de las alteraciones sensoriales como un único síntoma, el número máximo de síntomas que podía presentar un paciente fue de 4.

Se calculó la mediana del tiempo de evolución del síntoma dolor, para dividir la muestra de estudio y analizar sus características en función de este parámetro.

Al momento de aparición de la estomatodinia se le asignó valor 0. Si el inicio del resto de los síntomas era coincidente con el inicio del dolor, también se les asignaba el valor 0. Cuando estos síntomas se expresaban de forma anterior o posterior, se les dio el valor cuantitativo del número de meses que distaban del inicio de la estomatodinia, precedido del signo negativo si aparecían de forma previa y con signo positivo si su aparición era posterior.

Debido a la dificultad que presentaban los pacientes para determinar el momento de inicio de otras alteraciones sensoriales, únicamente se preguntó sobre el momento de aparición de la sensación de ulceraciones que resultó ser el síntoma cuyo comienzo referían con mayor claridad.

3.3.2 Características de los síntomas

Los pacientes señalaron la topografía del dolor en dibujos colocados en la historia clínica a tal efecto. Además, se les preguntó "específicamente" por la presencia de dolor en: punta de la lengua, 2/3 anteriores de la lengua, labio superior, labio inferior, paladar duro, región

alveolar, suelo de boca, mucosa yugal, garganta, paladar blando y otras localizaciones. Se valoró con un punto la presencia de dolor en cada una de estas localizaciones para calcular la extensión del dolor.

También se les preguntó a los pacientes respecto al dolor que presentaban:

- Número de horas al día, en la última semana
- Momento del día en que el dolor era más intenso
- Aparición de dolor nocturno
- Si aparecían factores agravantes y mitigantes del dolor

Se preguntó por la presencia de xerostomía. En caso afirmativo, se pidió al paciente que la cuantificara mediante una escala numérica verbal del 0 al 10, donde 0 era la ausencia de xerostomía y 10 la expresión más grave de sensación de sequedad bucal, explicada como "*sensación de ausencia total de saliva*".

Se interrogó sobre la presencia de disgeusia e hipogeusia. Si el paciente refería disgeusia se le pedía que describiera el sabor que percibía.

También se recogió información sobre la presencia de otras alteraciones sensoriales, registrándose la respuesta como positiva cuando el paciente refería otras sensaciones en la mucosa oral, del tipo ulceración, hinchazón, aspereza, sensación de agrietamiento u hormigueo.

3.3.3 Factores asociados por los pacientes al inicio del cuadro

Se preguntó a los pacientes "*¿El comienzo de la enfermedad ha coincidido con alguna otra enfermedad o factor que conozca?*" Si la respuesta era positiva, se les pedía que especi-

ficaran cuál fue la circunstancia o situación. Las respuestas se agruparon en los siguientes apartados: evento vital traumático, estrés, modificaciones oclusales amplias, consumo de fármacos, inicio de diversas enfermedades, otros tratamientos odontológicos, cirugía oral u otras. En el apartado de “modificaciones oclusales amplias” se registraron procedimientos como la colocación de nuevas prótesis removibles, implanto o dentosoportadas.

3.4 Cuestionarios

Se emplearon cuestionarios específicos para ampliar la información sobre algunos aspectos relacionados con el SBA. Estos se cumplimentaron en un ambiente tranquilo donde el paciente se sintiera cómodo para poder responder relajadamente.

3.4.1 Cuestionario de parafunciones

Los pacientes debían contestar afirmativa o negativamente a las preguntas: *¿Tiene usted por costumbre apretar los dientes/rechinar los dientes/apretar la lengua contra los dientes?* Una respuesta afirmativa para cualquiera de las parafunciones apretar o rechinar los dientes se consideró indicativo de bruxismo.

3.4.2 Cuestionario Breve de Dolor (CBD)

Cuestionario creado para cuantificar la intensidad del dolor y medir su impacto sobre las actividades cotidianas de la vida del paciente. Este cuestionario fue elaborado por Daut y cols. en 1983 (176) y posteriormente Badia

y cols. (177) lo validaron al castellano. Es un cuestionario rápido, de fácil comprensión y autopsa.

Recoge la intensidad del dolor mediante una escala numérica del 0 al 10, en referencia al dolor máximo, mínimo y promedio, en las últimas 24 horas, y en el momento de la entrevista. También cuantifica la interferencia del dolor en la vida del paciente mediante una escala numérica del 0 al 10 utilizando 7 preguntas.

Sumando los valores numéricos de las respuestas se calcularon las puntuaciones globales para cada una de las dimensiones del dolor: intensidad e interferencia.

3.4.3 Cuestionario de Dolor McGill (CDM)

Este cuestionario ha sido ampliamente utilizado para la caracterización multidimensional del dolor evaluando las tres dimensiones del dolor (sensorial, afectivo-emocional y evaluativa). Fue elaborado por Melzack y Torgerson (185, 186), y en este trabajo se empleó la versión española, validada por Lázaro y cols. en 1994 (228).

El cuestionario consta de 66 descriptores distribuidos en 19 subgrupos, que a su vez se agrupan en 3 dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa. A partir de una suma ponderada del valor asignado a los ítems elegidos, se obtiene un valor para cada dimensión. De la suma de las tres dimensiones se obtiene la puntuación global.

El entrevistador estuvo presente durante la cumplimentación del cuestionario por si al paciente le surgían dudas sobre el vocabulario, pero sin aparentar prestar una excesiva atención a lo que contestaba, ya que esto podría influir en las respuestas.

3.4.4 Cuestionario de 90 Síntomas Revisado (SCL-90-R)

El SCL-90-R valora un amplio rango de síntomas psicósomáticos (195). Es un cuestionario autoaplicado que recoge un amplio espectro de dimensiones de psicopatología y malestar emocional. Fue elaborado por Derogatis en 1973 (194) y revisado y validado al castellano por González de Rivera y cols. en 2002 (195).

Mide el malestar psicológico mediante nueve dimensiones primarias de síntomas: Somatización, Obsesión-Compulsión, Sensibilidad Interpersonal, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Ideación Paranoide y Psicoticismo. A partir de estas dimensiones se obtienen tres índices globales de malestar que son indicativos de diferentes aspectos del sufrimiento psicopatológico general: el Índice Global de Severidad (IGS), el Total de Síntomas Positivos (TSP) y el Índice de Malestar Sintomático Positivo (IMSP).

3.5. Exploración oral

Se realizó una exploración de los tejidos periorales, de la semimucosa y la mucosa labial, de la mucosa yugal, de la encía libre y adherida, del paladar duro y blando, del dorso y bordes laterales de la lengua, del suelo de boca, del triángulo retromolar y la orofaringe. Se efectuó una inspección simple directa, una exploración mediante tacto y palpación, y una exploración instrumental. Para llevarla a cabo se utilizaron dos espejos intraorales, gasas estériles, sonda de exploración, sonda periodontal y una fuente de luz artificial.

Se realizó una evaluación de las prótesis removibles y se consideró que estaban desajus-

tadas cuando se encontró estomatitis protética, reducción evidente de la dimensión vertical, eritemas, úlceras de presión, pérdida de morfología oclusal o inestabilidad.

3.6 Otras pruebas

3.6.1 Cultivo de levaduras

Se analizaron muestras orales de 104 pacientes con SBA y de 104 controles. Las muestras orales se cultivaron y procesaron en el Laboratorio de Micología Clínica del Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la UPV/EHU según la metodología descrita por Baena-Monroy y cols. en 2005 (229).

Se recogieron muestras microbiológicas para cultivo mediante barrido del dorso lingual durante 15 segundos con una torunda estéril. En caso de existir prótesis removibles, se tomó también una muestra mediante barrido de la mucosa debajo de la prótesis, preferentemente en la zona central del paladar si la prótesis era superior o en la zona cubierta por la prótesis inferior en caso de no portar prótesis superior. Así mismo, se tomó una muestra por barrido de la superficie interna de la prótesis. Las muestras recogidas fueron transportadas en medio de agar Amies bioMérieux® (bioMérieux, Francia).

Para el aislamiento e identificación de las especies fúngicas, las muestras se sembraron por agotamiento en placas de agar cromógeno ChromID *Candida* (anteriormente denominado *Candida* ID2, bioMérieux, Francia) o CHROMagar *Candida* (CHROMagar Company, Francia) para el crecimiento de levaduras que contenían una base nutritiva con glucosa, un sustrato cromógeno y antibióticos que impedían el crecimiento bacteriano. Tras la incubación durante 24-48 horas a 30°C, se procedió

a la identificación presuntiva en base al color, textura y otras características macroscópicas de las colonias (230). Las placas se desecharon después de 10 días de incubación si no se observaba crecimiento (Fig. 3.1).

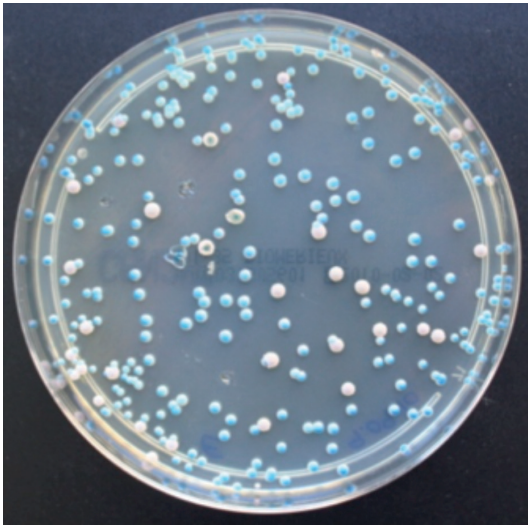


Figura 3.1: Crecimiento de *Candida* en Colonias en medio cromógeno ChromId *Candida* (bioMérieux, Francia). Imagen cedida por la Sección de Micología del Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la UPV/EHU.

Se consideró que el paciente padecía una infección por *Candida* si se aislaba número igual o mayor a 50 unidades formadoras de colonias (UFC) en cualquiera de las muestras estudiadas del mismo sujeto (dorso de la lengua, prótesis y/o mucosa bajo prótesis) (79).

3.6.2 Contaje de papilas fungiformes

Se empleó la metodología descrita por Shahbake y cols. en 2005 (231). Tras lavar la su-

perficie de la lengua con agua desionizada y secarla con un papel de filtro, se colocó un papel de 6 mm de diámetro con colorante azul brillante (Robert's Brilliant Blue FCF133) en el lado izquierdo de la cara dorsal de la punta de la lengua y se mantuvo durante 3 segundos. Después se volvió a secar la zona de trabajo.

Se pidió al paciente que sacara la lengua y que la estabilizara luego entre sus labios. La lengua debía estar relajada, sin contracción muscular aparente. Para minimizar el movimiento de la cabeza, durante la exposición fotográfica, el sujeto colocó la cabeza entre sus brazos, apoyado en una mesa, con la cabeza entre sus manos y el mentón protruido. Se obtuvieron 4 fotografías con una cámara fotográfica digital (Canon EOS 50D, objetivo 50mm) para el posterior conteo de las papilas fungiformes (Fig. 3.2).

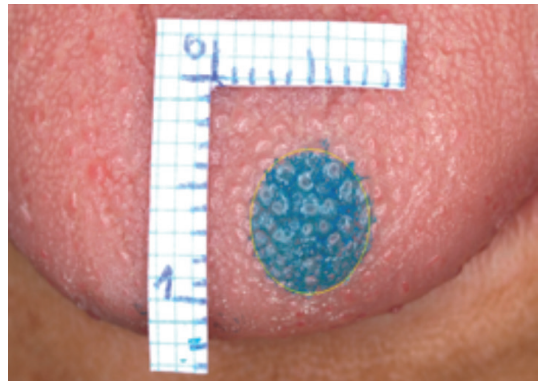
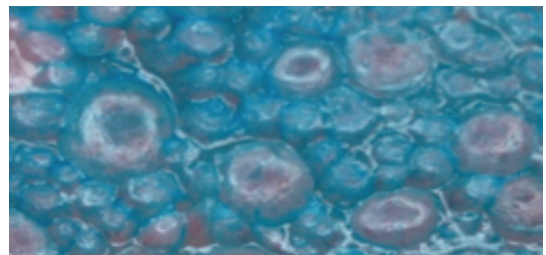


Figura 3.2: Fotografía del dorso lingual donde se observa un círculo de 6mm de diámetro coloreado con el colorante Robert's Brilliant Blue FCF133 y las papilas fungiformes con sus proyecciones con forma de hongo para su conteo



Se realizó el conteaje en el área lingual seleccionada utilizando el programa editor de fotografía de Microsoft. Fueron excluidos los casos en los que no se distinguían bien las papilas gustativas (lenguas atróficas, queratósicas, etc.).

El conteaje se realizó en 54 pacientes con SBA y en 45 controles. Las muestras de estudio y control se subdividieron en función del número de papilas fungiformes detectadas (≤ 30 y > 30), tal y como refirió Grushka (55) haciendo referencia a los individuos como "supergustadores" si tenían más de 30.

3.6.3 Pruebas gustativas

Se estudió el umbral gustativo al PROP, en todos los pacientes SBA y controles, según el protocolo descrito previamente por Dinehart y cols. en el 2006 (232). Se instruyó a los pacientes para que una hora antes del estudio sólo bebiesen agua, no fumasen y tampoco se limpiasen los dientes. Se depositaron en la zona media de la lengua las gotas de PROP, en soluciones de concentración creciente, y se registró a qué concentración detectaban el sabor amargo de esta sustancia (Fig. 3.3).



Figura 3.3: Exploración gustativa donde se observa la colocación de una gota del líquido para la detección del umbral gustativo al PROP.

La muestra se dividió en tres subgrupos según el nivel de sensibilidad al PROP (85, 233). El primer grupo correspondía al umbral de detección alto, a concentraciones iguales o superiores a 0,32mM. El segundo grupo presentaba un umbral de detección medio, a concentraciones de 0,096mM. El tercero estaría formado por individuos con un umbral de detección bajo, a concentraciones de 0,032mM, correspondiéndose con los denominados "supergustadores" (83).

3.6.4 Medición del flujo salival

A los individuos de la muestra de estudio se les midió el flujo salival no estimulado en un ambiente tranquilo, con el paciente sentado en posición cómoda. La saliva se recogió en un recipiente calibrado, con la ayuda de un embudo, durante cinco minutos. Los valores inferiores a 0,2 ml/min se consideraron compatibles con hiposialia (234, 235).

Con el fin de minimizar la influencia del ciclo circadiano, todas las muestras se recogieron en la misma franja horaria (entre 9:30 y las 14:00 horas) y siempre que el paciente llevara al menos una hora y media despierto y hubiera transcurrido una hora desde la última comida.

3.7 Análisis estadístico

Los datos que recogieron las diferentes características estudiadas fueron analizados estadísticamente mediante el cálculo de la media, la desviación estándar y el cálculo de porcentajes, según fuesen las variables continuas o categóricas.

De forma previa al análisis de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar si la muestra tenía una distribución normal.

Para los análisis de asociación de variables paramétricas se utilizó el test *t* de Student para investigar la diferencia de medias y aplicamos la *U* de Mann-Whitney en la comparación entre medias en las variables no paramétricas.

Las variables categóricas fueron comparadas utilizando el test Chi cuadrado (χ^2) o mediante ANOVA para las variables paramétricas o el test de Kruskal Wallis en las no paramétricas. La correlación entre variables continuas se analizó mediante la prueba de Pearson (en las paramétricas) o el test de Spearman (en las no paramétricas).

Se aplicaron modelos de regresión logística con variables categóricas medidas a través del OR y su intervalo de confianza, ajustados mediante el Propensity Score (236) para reducir el sesgo y homogeneizar los principales factores de confusión (edad y género). A fin de detectar aquellas variables de estudio más relacionadas con la presencia de la enfermedad, se realizó un análisis de correspondencias múltiples.

Con las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa entre las características clínicas del dolor y las dimensiones sintomáticas, se realizaron 2 modelos de regresión múltiple jerárquico por bloques. En uno de ellos se tomaron las características clínicas del dolor crónico como variable dependiente, mientras que en el segundo las variables dependientes fueron las dimensiones sintomáticas. Los predictores no significativos fueron excluidos del análisis.

El nivel de probabilidad estadística significativa (*p*) escogido previamente en todos los análisis para aceptar o refutar las hipótesis fue $\alpha < 0,05$.

El software estadístico utilizado en los análisis fue el paquete estadístico SPSS 22, STATA 12.1 y R 3.1.0.

pacientes, material y métodos

results
traditions

4.1 Características generales

El grupo de estudio de pacientes diagnosticados de SBA estuvo formado por 105 mujeres (86,8%) y 16 hombres (13,2%). El ratio mujer/hombre fue de 6/1 y la edad media de 61,90 años (+/-11,14) y un rango de 28 a 89 años.

La evolución media del SBA fue de 37,48 meses (+/-68,07), con un rango entre 3 y 554 meses.

El grupo control de pacientes sin SBA estuvo constituido por 66 mujeres (55%) y 54 hombres (45%), con una edad media de 49,75 años (+/- 14,47) y un rango de 19 a 84.

El análisis estadístico de los datos del estudio indicó una ausencia de distribución normal en todas las variables estudiadas en ambos grupos a excepción de las variables: número de papilas fungiformes y edad de comienzo de la enfermedad.

Otras variables analizadas como la edad y la somatización, se ajustaban a una distribución normal sólo en el grupo con SBA, por lo que se realizaron pruebas no paramétricas en la mayoría de los análisis estadísticos.

4.2. Caracterización clínica de los pacientes SBA

4.2.1 Frecuencia y momento de aparición de la sintomatología

Un 76,9% (n=93) de los pacientes con SBA refirió xerostomía.

El 55,4% (n=67) señaló alteraciones gustativas descritas como disgeusia (49,6%, n=60) e hipogeusia (29,8%, n=36).

El 67,8% (n=82) refirió otras alteraciones sen-

Número Síntomas

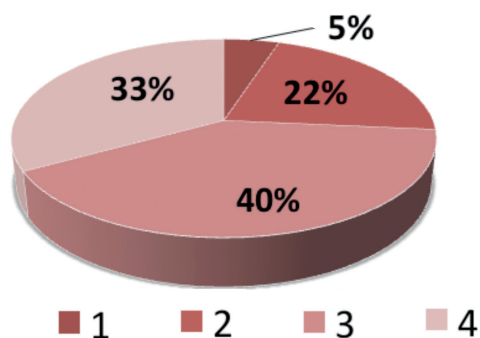


Figura 4.1: Diagrama de sectores donde se representa el número de síntomas que referían los pacientes SBA. Un 5% presentó sólo estomatodinia y casi las $\frac{3}{4}$ partes de la muestra referían padecer 3 o 4 síntomas.

soriales, siendo el síntoma más frecuente la sensación de "ulceraciones" con un 47,9% (n= 58).

Los pacientes refirieron una media de 3,02 (+/- 0,899) síntomas.

Un 5% (n=6) de los pacientes con SBA estudiados presentó dolor como único síntoma del síndrome (Fig. 4.1).

En mayoría de los casos el inicio de la estomatodinia coincidió con el del resto de los síntomas (Fig. 4.2). En el 74,19% (n=69) de los que tenían xerostomía, la xerostomía apareció de forma simultánea al dolor. También aparecieron de forma coincidente con el dolor, la disgeusia (75%, n=45), la hipogeusia (75%, n=27) y la sensación de ulceraciones (79,31% n=46).

La xerostomía apareció antes que el dolor en un 7,53% (n=7) de las ocasiones y de forma posterior en un 12,9% (n=12). El 5,38% (n=5) no supo definir la cronología de la xerostomía respecto al dolor.

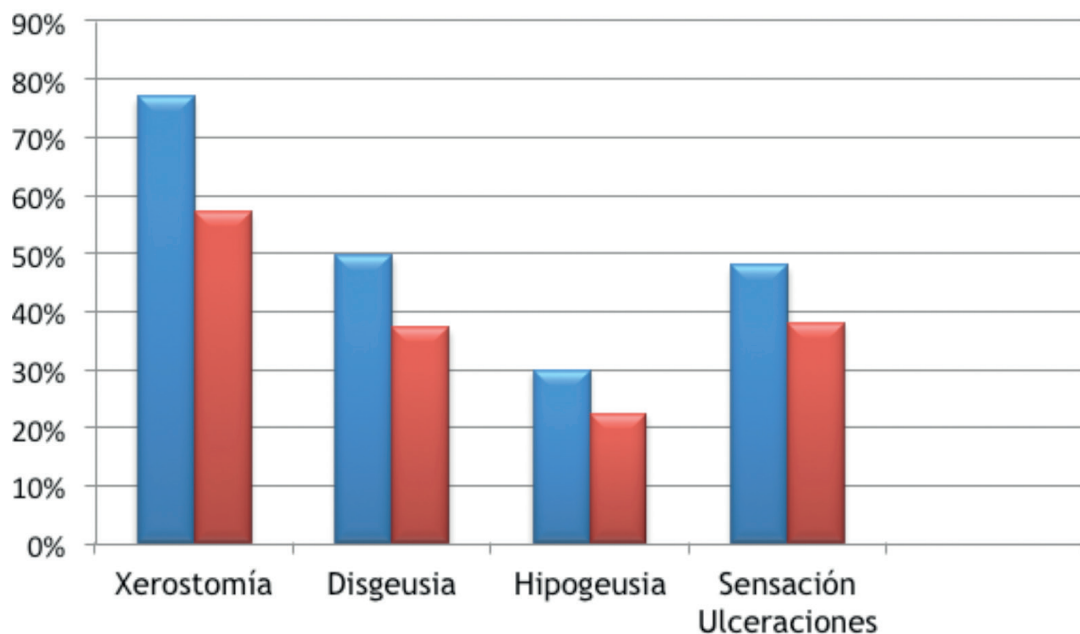


Figura 4.2: Frecuencia y relación de síntomas con el inicio del cuadro. Azul: frecuencia de aparición de cada síntoma, Rojo: frecuencia de coincidencia de cada síntoma con el inicio del cuadro

Para el resto de los síntomas los porcentajes fueron: disgeusia 10% (n=6) y 15% (n= 9), hipogeusia 15,56% (n=2) y 16,67% (n=6) y sensación de ulceraciones 5,17% (n=3) y 15,52% (n=9), respectivamente. 1 paciente de los que refirió hipogeusia no supo determinar la cronología de la misma.

4.2.2 Características específicas de cada síntoma

4.2.2.1 Dolor

4.2.2.1.1 Características espacio-temporales del dolor

El 94,2% de los pacientes (n=114) refirió que su dolor fue bilateral y el 5,8% (n=7) unilateral (Tabla 4.1).

La cantidad media de localizaciones afectadas fue de 4,1. Tan sólo un 6,6% (n=8) de los pacientes SBA presentó una única localización, mientras que el 93,4% restante presentó varias (Tabla 4.1 y 4.2).

LOCALIZACIÓN	Frecuencia
Bilateral	94,2 % (n=114)
Unilateral	5,8 % (n=7)

Nº localizaciones	Frecuencia
1	6,6% (n=8)
2	12,4% (n=15)
3	19,8% (n=24)
4	19,8% (n=24)
5	19% (n=23)
6	15,7% (n=19)
7	4,1% (n=5)
8	0,8% (n=1)
9	1,7% (n=2)

Tabla 4.1 y 4.2: Descripción de la localización del dolor en el SBA: número de localizaciones afectadas

Topografía	Frecuencia
Lengua	93,6%(n=113)
Punta Lengua	87,6 % (n=106)
2/3 ant. de la lengua	57,9 % (n=70)
Lateral Lengua	15,7% (n=19)
Labio Inferior	57 % (n=69)
Paladar Duro	48,8 % (n=59)
Labio Superior	44,6 % (n=54)
Región Alveolar	32,2% (n=39)
Garganta	21,5% (n=26)
Mucosa Yugal	14 % (n=17)
Suelo de boca	11,6 % (n=14)
Paladar Blando	8,3% (n=10)
Extraoral	4,1% (n=5)
Otras Localizaciones	5,8% (n=7)

Tabla 4.3: Descripción de la localización del dolor en el SBA: frecuencia de la topografía del dolor

La localización más frecuente fue la punta de la lengua, seguida de los 2/3 linguales anteriores, el labio inferior y el paladar duro. El suelo de boca y el paladar blando fueron las localizaciones intraorales más infrecuentes (Tabla 4.3).

El 4,1% de la muestra SBA (n=5) presentó dolor ardiente extraoral en la región facial, que fue bilateral en todos los casos.

Comparamos las características clínicas de los pacientes que referían únicamente estomatodinia sin ningún otro síntoma, una localización unilateral, los que presentaban una única localización afectada o los que referían localizaciones extraorales, con los que no presentaban esas características específicas. Valoramos posibles diferencias en relación al género, edad, determinadas condiciones del dolor y duración de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

1. Los pacientes que presentaban sólo estomatodinia, no presentaban ninguna diferencia significativa frente a los que presentaban varios síntomas (Tabla 4.4).
2. Los pacientes que presentaban una localización unilateral presentaban menos horas de dolor al día que los que presentaban una localización bilateral (Tabla 4.5).
3. Los pacientes que presentaban una única localización afectada referían menor intensidad máxima del dolor que los que presentaban varias localizaciones afectadas (Tabla 4.6).
4. Los pacientes que presentaban dolor extraoral no mostraron ninguna diferencia respecto a los que no referían una localización extraoral (Tabla 4.7).

	Sólo Estomatodinia	Estomatodinia + otros síntoma
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	n= 6(%)	n=116 (%)
Mujer	6 (100%)	100 (86,2%)
Duele desde por la mañana	6 (100%)	100 (86,2%)
Más intenso tarde noche	6 (100%)	74 (63,8%)
Dolor nocturno	0	29 (25%)
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	Media (DS)	Media (DS)
Edad	54,67 (7,06)	62,16 (11,23)
Tiempo de evolución del SBA	42,50 (25,56)	69,67 (37,93)
Horas de dolor al día	13,83 (7,17)	5,07 (15,51)
CBD máximo	6,33 (3,45)	2,22 (6,05)

Tabla 4.4: Tabla de estadísticos descriptivos y comparativos de las características clínicas de los pacientes SBA que presentan sólo estomatodinia sin ningún otro síntoma frente a los que presentaban varios síntomas.

	Unilateral	Bilateral	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	n= 7 (%)	n=111 (%)	p
Mujer	6 (85,7%)	96 (86,5%)	0,932
Duele desde por la mañana	5 (71,4%)	98 (88,3%)	0,181
Más intenso tarde noche	4 (57,1%)	73 (65,8%)	0,605
Dolor nocturno	0	29 (26,1%)	0,126
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Media (DS)	Media (DS)	p
Edad	56,86 (11,57)	62,16 (11,23)	0,218
Tiempo de evolución del SBA	17,71 (9,36)	39,41 (69,97)	0,416
Horas de dolor al día	11,71 (4,54)	15,66 (5,13)	0,05
CBD máximo	6,14 (1,22)	6,05 (2,33)	0,904

Tabla 4.5: Tabla de estadísticos descriptivos y comparativos de las características clínicas de los pacientes SBA que presentan una localización unilateral frente a los que presentaban una localización bilateral.

	Única Localización	Varias Localizaciones	
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	n= 7 (%)	n=113 (%)	p
Mujer	7 (87,5%)	98 (86,7%)	0,950
Duele desde por la mañana	7 (87,5%)	99 (87,6%)	0,993
Más intenso tarde noche	5 (62,5%)	75 (66,4%)	0,823
Dolor nocturno	2 (25%)	27(23,9%)	0,944
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	Media (DS)	Media (DS)	p
Edad	64,25 (14,22)	61,73 (10,95)	0,539
Tiempo de evolución del SBA	84,88 (145,15)	34,85 (59,06)	0,364
Horas de dolor al día	15,43 (9,57)	15,42 (4,84)	0,999
CBD máximo	3 (2,20)	6,26 (2,13)	<0,001

Tabla 4.6: Tabla de estadísticos descriptivos y comparativos de las características clínicas de los pacientes SBA que presentan dolor en una sola localización frente a los que presentaban varias localizaciones.

	Extraoral	No Extraoral
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	n= 5 (%)	n=116 (%)
Mujer	5 (100%)	100 (86,2%)
Duele desde por la mañana	4 (80%)	102 (87,9%)
Más intenso tarde noche	3 (69%)	77 (66,4%)
Dolor nocturno	0	29 (25%)
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	Media (DS)	Media (DS)
Edad	66,6 (10,04)	61,7 (11,18)
Tiempo de evolución del SBA	28 (23,50)	38,59 (69,41)
Horas de dolor al día	14 (3,46)	15,49 (5,23)
CBD máximo	5,20 (2,68)	2,01 (0,87)

Tabla 4.7: Tabla de estadísticos descriptivos y comparativos de las características clínicas de los pacientes SBA que presentan localización extraoral del dolor frente a los que no la presentaban.

En la mayoría de las ocasiones, el cuadro sintomático presentaba un inicio matutino e incrementaba su intensidad en las últimas horas del día. Sólo una cuarta parte de los pacientes refirió padecer dolor nocturno (Tabla 4.8).

CARACTERÍSTICAS TEMPORALES DEL DOLOR	
Promedio horas dolor al día	15,35 (+/- 5,23)
Duele desde por la mañana	87,6 %
Más intenso por la tarde noche	66,9 %
Dolor Nocturno	24,8 %

Tabla 4.8: Características temporales del dolor en el SBA.

4.2.2.1.2 Factores agravantes y mitigantes del dolor

Un 74,38% (n=90) de los pacientes identificaron factores mitigantes y un 61,99% (n=75) factores agravantes que modificaban su dolor. Los factores agravantes se asociaban principalmente a alimentos mientras que los mitigantes eran más variados (Tabla 4.9).

4.2.2.1.3 Cuestionarios

Con el cuestionario CBD se obtuvieron valores globales de 19,34 (+/-8,26) para la intensidad total del dolor y de 16,75 (+/-14,89) para la interferencia total en la vida de los pacientes. Los resultados de los valores parciales se pueden observar en la Tabla 4.10.

En el CDM los descriptores del dolor más utilizados fueron: continuo, como un escozor, bien delimitado, como si quemara, repartido en una zona, terriblemente molesto, como hinchado, insistente, seco y soportable (Tabla 4.11).

La media de la puntuación para la dimensión sensorial fue de 17,23/53 (+/- 6,25), de 3,38/9 (+/- 2,1) para la dimensión afectiva, de 2,92/4 (+/- 1,12) para la evaluativa y de

FACTOR AGRAVANTE	n=75 (61,99%)	FACTOR MITIGANTE	n=90 (74,38%)
Alimentos ácidos	35 (28,9%)	Comidas y bebidas frías	53 (43,8%)
Alimentos y bebidas calientes	12 (9,9%)	Masticación	43 (35,5%)
Alimentos picantes	9 (7,4%)	Medidas higiénicas orales	11 (8,3%)
Otros Alimentos	29 (24,2%)	Otros	17 (14%)

Tabla 4.9: Factores mitigantes y agravantes del dolor en el SBA

CBD	Media	DS
Intensidad mínima	3,58	2,28
Intensidad máxima	6,04	2,41
Intensidad media	4,95	2,07
Intensidad actual	4,79	2,55
Intensidad total	19,34	8,26
Actividad general	2,86	3,31
Estado animo	4,92	3,44
Capacidad caminar	0,30	1,40
Capacidad para trabajar	1,31	2,47
Relaciones con otras personas	2,20	3,16
Interferencia con el sueño	2,18	3,27
Capacidad para disfrutar	2,89	3,38
Interferencia total	16,75	14,89

Tabla 4.10: Estadística descriptiva de los valores recogidos mediante el CBD.

DESCRIPTOR CDM	Frecuencia
Continuo	78,5% (n=95)
Como un escozor	62,8% (n=76)
Bien delimitado	52,9% (n=64)
Como si quemara	44,6% (n=54)
Repartido en una zona	43,8% (n=53)
Terriblemente molesto	43,8% (n=53)
Como hinchado	43% (n=52)
Insistente	41,3% (n=50)
Seco	38,8% (n=47)
Soportable	33,9% (n=41)

Tabla 4.11: Frecuencia de descriptores del CDM más seleccionados por los pacientes SBA.

23,47/66 (+/-3,38) para la puntuación total del cuestionario.

4.2.2.2 Xerostomía

El 76,9% (n=93) del total de los pacientes SBA refirieron xerostomía y el 25,6% (n=31) presentó hiposialia.

Al analizar la asociación entre el valor de la xerostomía recogido de forma cuantitativa y la reducción del flujo salival (ml) no se observó una relación significativa. No obstante, al estudiar la asociación entre la presencia o ausencia de xerostomía e hiposialia si se observó una relación significativa ($p < 0,05$).

El 24,8% (n=30) del total de los pacientes presentaron xerostomía e hiposialia conjuntas. El

valor medio de xerostomía entre los pacientes con SBA que la refirieron fue de 6,8/10 (+/- 2,301).

Se observó una asociación significativa entre la edad de los pacientes y la presencia de xerostomía y también con la existencia de hiposialia, aunque estas asociaciones fueron débiles (valor Rho 0,201 y -0,307 respectivamente).

Respecto a la asociación entre la xerostomía y la hiposialia con la ingesta de fármacos xerostomizantes, sólo se encontró una asociación significativa entre la presencia de hiposialia y la toma de antihipertensivos. Sólo se escogieron aquellas categorías de entre las establecidas por Ship y cols. (227) que fueron más prevalentes en nuestra muestra (Tabla 4.12).

FÁRMACOS	n (%)	Xerostomía (p)	Hiposialia (p)
Antidepresivos tricíclicos	31 (25,6%)	0,513	0,071
Tranquilizantes	63 (52,1%)	0,198	0,136
Antihipertensivos	36 (29,8%)	0,26	0,014*
Antihistamínicos	7 (5,8%)	0,297	0,94

Tabla 4.12: Datos descriptivos y de asociación entre los fármacos xerostomizantes y la xerostomía y la hiposialia.

4.2.2.3 Síntomas gustativos

El 55,4% (n=67) de los pacientes refirió síntomas gustativos, un 49,6% (n= 60) disgeusia y un 29,8% (n=36) hipogeusia.

Sólo el 5,8% (n=7) refirió hipogeusia como único síntoma. La disgeusia y la hipogeusia se asociaron entre sí de forma significativa (p<0,001).

Entre los pacientes que refirieron disgeusia, el 41,67% (n= 25) percibía un sabor amargo, el 36,67% (n=22) un sabor metálico, un 5% (n=3) ambos sabores y un 16,67% (n=10) otros sabores diferentes.

4.2.2.4 Otras alteraciones sensoriales

El 67,8% (n=82) de los pacientes refirió otro tipo de alteración sensorial diferente a las anteriormente consideradas. El 33,9% (n=41) refirió una única sensación sensorial, el 19% (n=23) 2, el 10,7% (n=13) 3 y el 4,1% (n=5) cuatro o más alteraciones sensoriales.

El 47,9% (n=58) señalaba una sensación de ulceración intraoral, el 21,5% (n=26) de hinchazón, el 18,2% (n=22) de aspereza, el 5,8% (n=7) de abultamiento, grietas u hormigueo y el 8,3% (n=10) otras sensaciones diferentes.

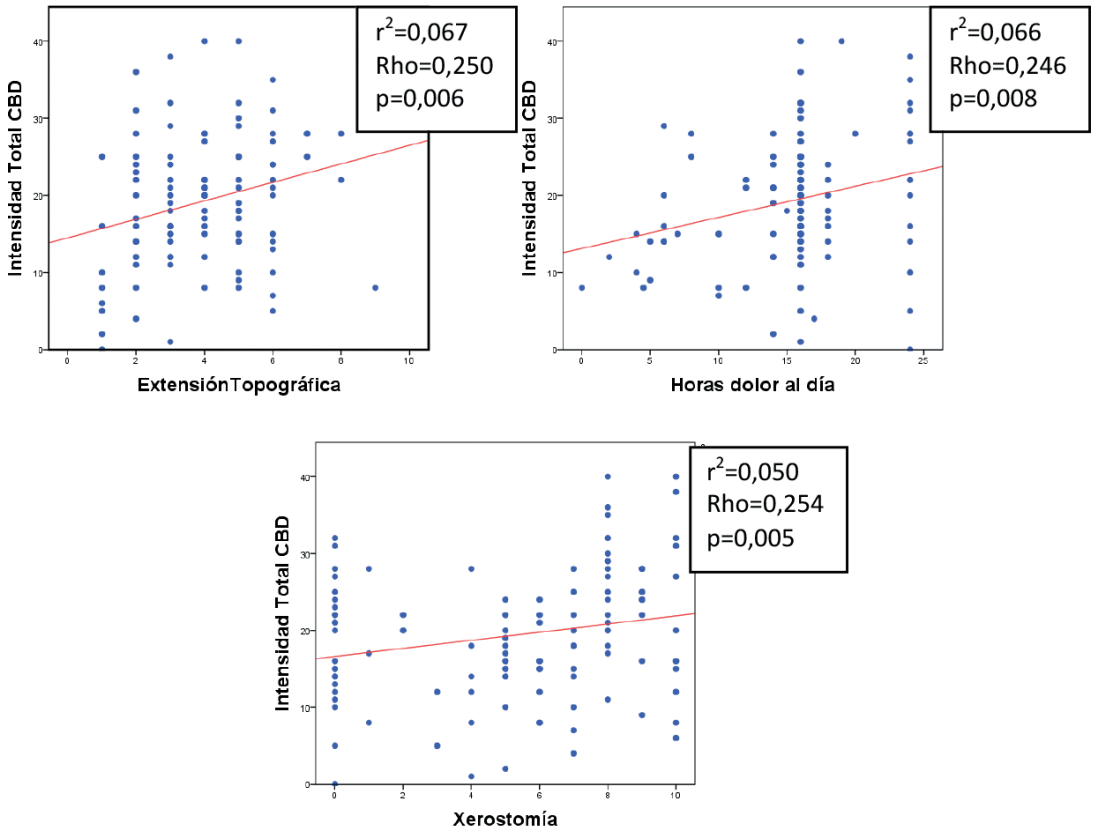


Figura 4.3: Diagrama de dispersión de puntos en el que se expresan los valores estadísticos del estudio de correlación de la variable intensidad total del dolor. a y b: con la extensión topográfica y frecuencia del dolor. c: con la intensidad de la xerostomía.

4.2.3 Estudio de asociación entre la intensidad del dolor, la interferencia y el tiempo de evolución con otras variables clínicas del SBA

4.2.3.1 Intensidad del dolor

Se estudió la asociación entre la intensidad del dolor y determinadas características discriminativo-sensoriales como extensión topográfica y horas diarias de dolor. En ambos casos se obtuvo una relación significativa

(Fig. 4.3).

Se observó una asociación significativa entre la intensidad del dolor y la intensidad de la xerostomía (Fig. 4.3).

No encontramos una asociación significativa entre una mayor intensidad del dolor y presentar mayor número de síntomas.

4.2.3.2 Interferencia del dolor

Se observó una asociación significativa entre la interferencia que generaba el dolor en la vida del paciente, medida con el CBD, y las

variables: intensidad, extensión y frecuencia del dolor (Fig. 4.4).

Se demostró una asociación significativa

entre la interferencia y la cantidad de xerostomía, así como con el número de síntomas

(Fig. 4.4).

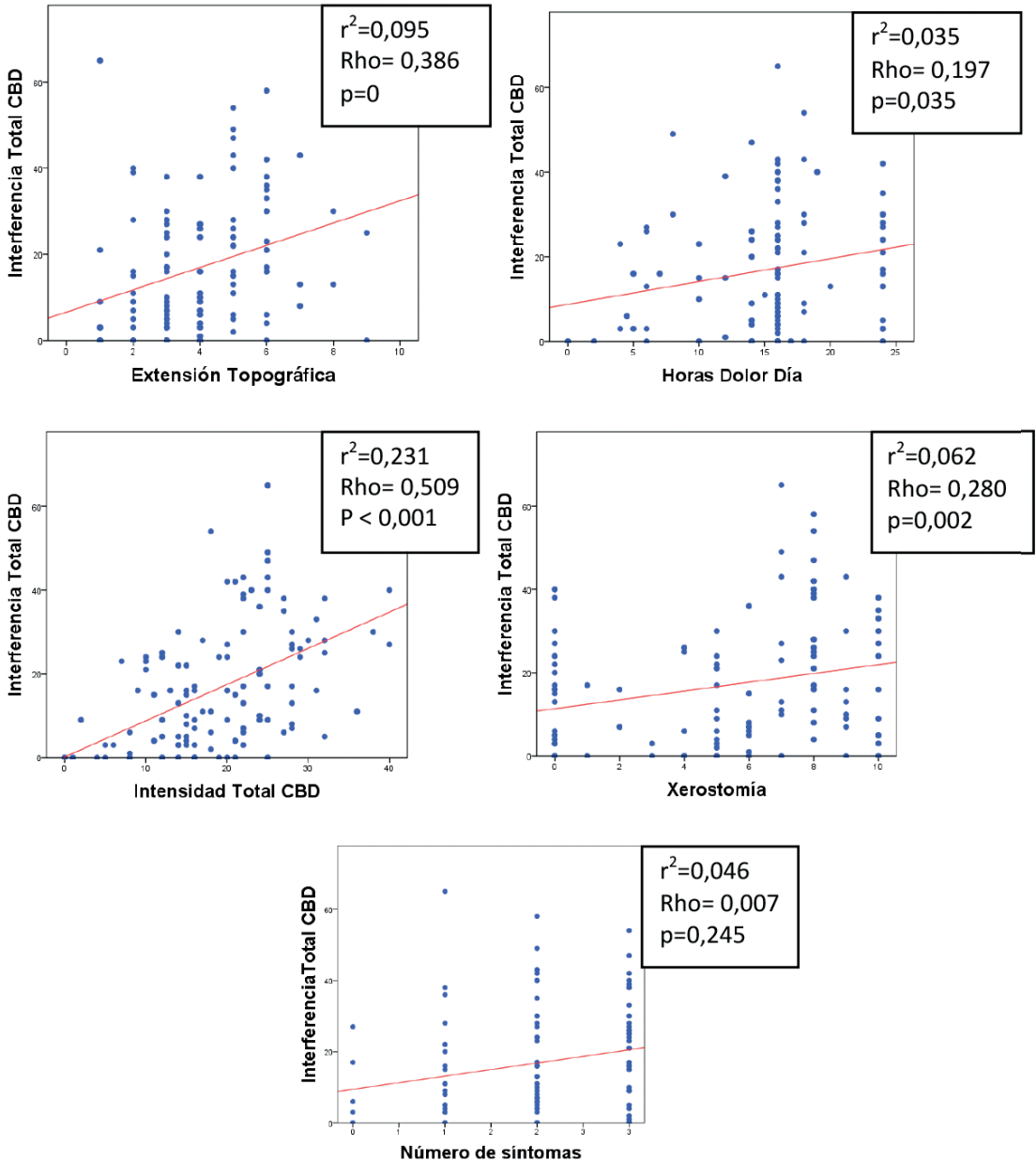


Figura 4.4: Diagrama de dispersión de puntos en el que se recogen los valores estadísticos del estudio de correlación entre la interferencia generada por el dolor y determinadas características del dolor, la xerostomía y el número de síntomas.

4.2.3.3 Tiempo de evolución del cuadro

No se encontró ninguna asociación positiva entre el tiempo de evolución de la enfermedad y las variables de expresión sintomática del cuadro (intensidad, extensión y frecuencia del dolor, intensidad de la xerostomía y número de síntomas) y tampoco con la interferencia total recogida mediante el CBD (Tabla 4.13).

	r ²	Rho	p
CBD Intensidad Total	1,89	0,061	0,509
CBD Interferencia Total	0,0033	0,126	0,168
Extensión Topográfica	0,003	0,038	0,677
Frecuencia	0,025	0,39	0,8
Intensidad Xerostomía	9,092	0,037	0,686
Número de síntomas	0,009	0,115	0,213

Figura 4.13: Tabla en la que se expresan los valores estadísticos del estudio de correlación entre el tiempo de evolución del SBA y determinadas características del dolor, la intensidad de la xerostomía, el número de síntomas y la interferencia en la vida del paciente.

También se estudiaron las mismas asociaciones dividiendo la muestra en dos subgrupos en relación con la mediana del tiempo de evolución (14 meses). El grupo de menor tiempo de evolución se situaba entre los 3 y los 14 meses y el de más tiempo de evolución por encima de los 14 meses. No hemos observado diferencias significativas entre ambos subgrupos respecto a las variables referidas anteriormente (Tabla 4.14).

4.3 Factores descritos como etiopatogénicos

4.3.1 Infección por *Candida*

Los pacientes diagnosticados de SBA no presentaron diferencias significativas respecto a la muestra control, en relación con la presencia de levaduras del género *Candida*, ni de la especie *Candida albicans* mayoritariamente encontrada.

Entre los pacientes portadores de prótesis removible, tampoco se observaron diferencias significativas en relación con la presencia de *Candida*, ni de *C. albicans*, entre la muestra de SBA y la muestra control (Tabla 4.15).

	Intensidad Total CBD	Interferencia Total CBD	Extensión Topográfica	Frecuencia (h/día)	Intensidad Xerostomía	Número Síntomas
<14 meses duración	58,28	62,32	61,93	55,11	59,80	64,19
≥14 meses duración	62,58	57,80	59,16	62,96	62,15	57,97
p	0,498	0,474	0,658	0,183	0,710	0,301

Figura 4.14: Diferencia de medias de la intensidad, de las características del dolor, de la xerostomía, del número de síntomas y de la interferencia.

INFECCIÓN	SBA			CONTROL		
	PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	NO PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE		PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	NO PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	
	n=41	n=67	p	n=17	n=87	p
<i>Candida</i>	10 (24,39%)	1 (1,49%)	0,001	5 (29,41%)	4 (4,6%)	0,004
<i>C. albicans</i>	7 (17,07%)	0	0,002	5 (29,41%)	3 (3,45%)	0,002

Figura 4.15: Frecuencias y análisis de asociación de la infección por *Candida* y de la especie *C. albicans*. Derecha: entre la muestra general e izquierda entre los portadores de prótesis removable de la muestra SBA y la muestra control.

Por el contrario, si observamos diferencias significativas, tanto en la muestra SBA como en la control, entre los pacientes portadores de prótesis

removable y los que no la tenían, tanto en relación con la infección de levaduras del género *Candida* como respecto a la *C. albicans* (Tabla 4.16).

INFECCIÓN	SBA			CONTROL		
	PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	NO PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE		PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	NO PORTADOR PRÓTESIS REMOVIBLE	
	n=41	n=67	p	n=17	n=87	p
<i>Candida</i>	10 (24,39%)	1 (1,49%)	0,001	5 (29,41%)	4 (4,6%)	0,004
<i>C. albicans</i>	7 (17,07%)	0	0,002	5 (29,41%)	3 (3,45%)	0,002

Figura 4.16: Frecuencias y análisis de asociación de la infección por *Candida* y de la especie *C. albicans*, entre los portadores de prótesis removibles y los no portadores en las muestras SBA y control.

4.3.2 Papilas fungiformes

Se excluyeron del estudio final todos aquellos individuos de ambos grupos en los que no se distinguían con claridad las papilas linguales, lo que se producía en la mayoría de las ocasiones por atrofia o queratosis lingual. Finalmente se realizó un conteo válido en 54 pacientes

con SBA y 45 controles.

Los pacientes SBA presentaron una media de 46,88 (+/-15) papilas fungiformes en el área seleccionada de 6mm de diámetro y los controles 52 (+/-13,73). No encontramos una asociación significativa entre el número de papilas fungiformes linguales y la existencia de SBA.

No se observó una asociación significativa entre el número de papilas fungiformes y los valores de intensidad media, máxima y total del dolor medido mediante el CBD en los pacientes con SBA.

En el 38,8% de los pacientes con SBA y en el 35% de los del grupo control se cuantificaron más de 30 papilas fungiformes en el área seleccionada, que se corresponderían con los denominados "supergustadores" por Grushka (55). No obstante un 7% (n=8) de la muestra SBA y un 4,6% (n=5) de la muestra control pertenecían al grupo de supergustadores en función de la sensibilidad al PROP. Esta mayor sensibilidad gustativa no se asoció con el número de papilas fungiformes.

4.3.3 Estudio de regresión y correspondencia múltiple de los factores etiopatogénicos

Las frecuencias de las variables correspondientes a los antecedentes médicos, la ingesta de fármacos IECA, la presencia de una prótesis removible mal adaptada, la infección por *Candida*,

didá, un mayor número de papilas fungiformes y la consciencia de realizar parafunciones, se muestran en la Tabla 4.17.

Tras homogeneizar las muestras respecto a la edad y el género, mediante la técnica de análisis de propensiones, se efectuó un estudio de regresión múltiple.

Obtuvimos una relación estadísticamente significativa entre la existencia de SBA y el trastorno ansioso-depresivo, el hipotiroidismo, el apretamiento lingual, el reflujo gastroesofágico/hernia de hiato y el bruxismo (Tabla 4.17). Por el contrario, no encontramos asociación significativa con la ingesta de IECA, el número de papilas fungiformes, la presencia de diabetes mellitus, la infección por *Candida* y la presencia de prótesis removibles mal adaptadas (Tabla 4.17).

Posteriormente se analizaron las mismas variables mediante un análisis de correspondencia múltiple para valorar el peso específico de cada una de ellas, respecto al SBA.

Los parámetros ser mujer, tener una edad comprendida entre los 50 y los 70 años, presentar un trastorno ansioso-depresivo, realizar apre-

FACTOR ETIOPATOGÉNICO	SBA n (%)	Control n(%)	OR	IC 95%	P
Bruxismo	77 (63,6%)	53 (44,2%)	3,15	1,54-6,44	0,002
Apretamiento lingual	56 (46,3%)	22 (18,3%)	5,47	2,29-13,08	0,0001
Prótesis desajustadas	40 (33,1%)	17 (14,2%)	0,25	0,03-2,41	0,23
Infección por <i>Candida</i>	14 (13,46)	9 (8,65%)	1,71	0,55-5,30	0,35
Número de papilas fungiformes	47 (38,8%)	42 (35%)	0,39	0,07-2,14	0,28
Reflujo Gastroesofágico/Hernia Hiato	24 (19,8%)	5 (4,2%)	4,07	1,12-14,8	0,033
Hipotiroidismo	24 (19,8%)	5 (4,2%)	10,12	3,3-31,04	0,0001
Ingesta de IECA	6 (5%)	10 (8,3%)	0,7	0,22-2,15	0,53
Diabetes Mellitus	2 (1,7%)	10 (8,3%)	0,32	0,64-1,56	0,16
Trastorno ansioso-depresivo	57 (47,1%)	14 (11,7%)	15,99	7,23-35,36	<0,001

Tabla 4.17: Datos estadísticos descriptivos, de asociación y Odds Ratio (OR) en la muestra SBA y la muestra control.

tamiento lingual, presentar bruxismo, hipotiroidismo o reflujo gastroesofágico/hernia de

hiato, estaban estrechamente asociados con pertenecer a la muestra SBA (Fig. 4.5).

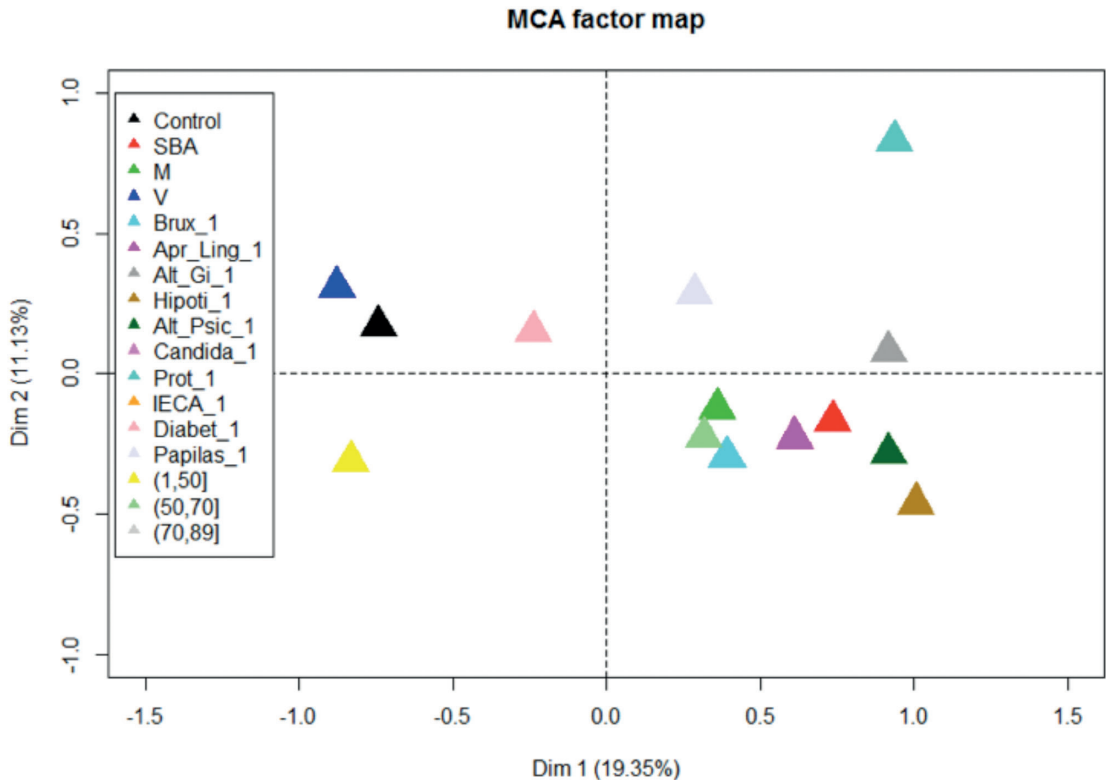


Figura 4.5: Análisis de correspondencias múltiples. La disposición de las variables se relaciona con las medidas de discriminación de las dimensiones 1 y 2.

4.3.4 Factores asociados con el inicio del cuadro

El 74,4% (n=90) de los pacientes SBA asoció algún factor con el inicio del cuadro clínico. Un 54,5% (n=66) refirió un único factor asociado, un 14,9% (n=18) dos y un 5% (n=6) tres.

El 23,9% (n=29) lo asociaron a alteraciones emocionales, de los cuales un 14% (n=17) re-

firió haber sufrido un acontecimiento de vida traumático y un 9,9% (n=12) estrés. El 19,8% (n=24) lo asoció con la realización de rehabilitaciones oclusales mediante prótesis fija, prótesis removible o prótesis sobre implantes. El 19,8% (n=24) con el consumo de nuevos medicamentos y el 9,9% (n=12) con el debut de enfermedades diversas. El 8,2% (n=10) lo relacionó con otros tratamientos restauradores odontológicos y el 5% (n=6) con tratamientos de cirugía oral.

El 9,9% (n=12) restante señalaron factores de otra índole, como por ejemplo, la ingesta de determinados alimentos (Tabla 4.18).

FACTOR ASOCIADO	n (%)
Acontecimiento de vida traumático	17 (14%)
Estrés	12 (9,9%)
Rehabilitaciones oclusales	24 (19,8%)
Prótesis Removible	11 (9%)
Prótesis sobre implantes	7 (5,8%)
Prótesis dentosoportada	6 (5%)
Consumo de fármacos	24 (19,8)
Inicio de otras enfermedades	12 (9,9%)
Otros tratamientos odontológicos	10 (8,2)
Cirugía Oral	6 (5%)
Otras	12 (9,9%)

Tabla 4.18: Frecuencia de los distintos factores coincidentes con el inicio del trastorno.

4.3.5 Menopausia

En un 15,38% (n=16) de las mujeres del grupo SBA coincidió la perimenopausia con la aparición del síndrome, mientras que en el 13,46% (n=14) de las pacientes el inicio del cuadro fue anterior y en el 71,15% (n=74) posterior (Fig. 4.6).

La edad media de las mujeres en el debut del SBA fue de 62,1 años (+/-10,99) y la de los hombres de 60,56 (+/-12,40). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las medias de la edad de aparición del SBA entre ambos géneros (Fig. 4.7).

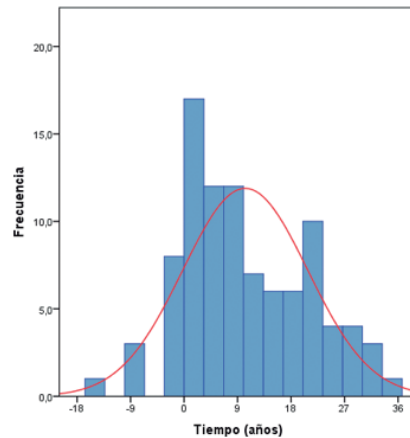


Figura 4.6: Histograma y curva de normalidad del momento de aparición del SBA respecto a la menopausia. La media de la distribución se sitúa 10,29 años después de la menopausia.

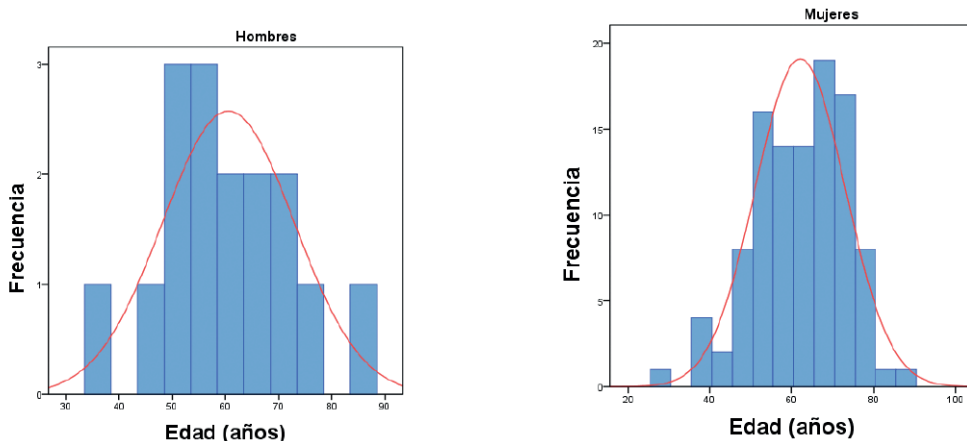


Figura 4.7: Histograma y curva de normalidad de la edad de comienzo del SBA en función del sexo mujeres (izq.) y hombres (dcha).

4.4 Caracterización psicológica de los pacientes con SBA

4.4.1 Prevalencia de los perfiles psicopatológicos

Efectuamos un análisis de la diferencia de medias entre las 2 muestras, respecto a las puntuaciones de los perfiles psicopatológicos e índices generales recogidos en el cuestionario SCL-90-R.

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la somatización, la obsesión, la depresión, la ansiedad, el psicoticismo, el índice de severidad global, el índice malestar de sintomático positivo y para el total de respuestas positivas. En todos los casos fueron mayores las medias obtenidas por los pacientes con SBA (Tabla 4.19 y Fig.4.8).

No encontramos diferencias significativas en relación con la sensibilidad interpersonal, la hostilidad, la fobia y la ideación paranoide.

DATO SCL 90R	Media		p
	SBA	CONTROL	
Somatización	1,079	0,645	<0,001
Obsesión	0,958	0,677	<0,001
Sensibilidad Interpersonal	0,611	0,507	0,063
Depresión	1,007	0,602	<0,001
Ansiedad	0,747	0,445	<0,001
Hostilidad	0,513	0,415	0,479
Fobia	0,315	0,193	0,081
Ideación Paranoide	0,488	0,484	0,888
Psicoticismo	0,300	0,245	0,026
Índice general severidad	0,743	0,498	<0,001
Índice malestar sintomático positivo	2,00	1,54	<0,001
Total síntomas positivos	31,52	26,63	<0,001

Tabla 4.19: Diferencia de medias entre la muestra SBA y la muestra control en los valores del SCL-90R.

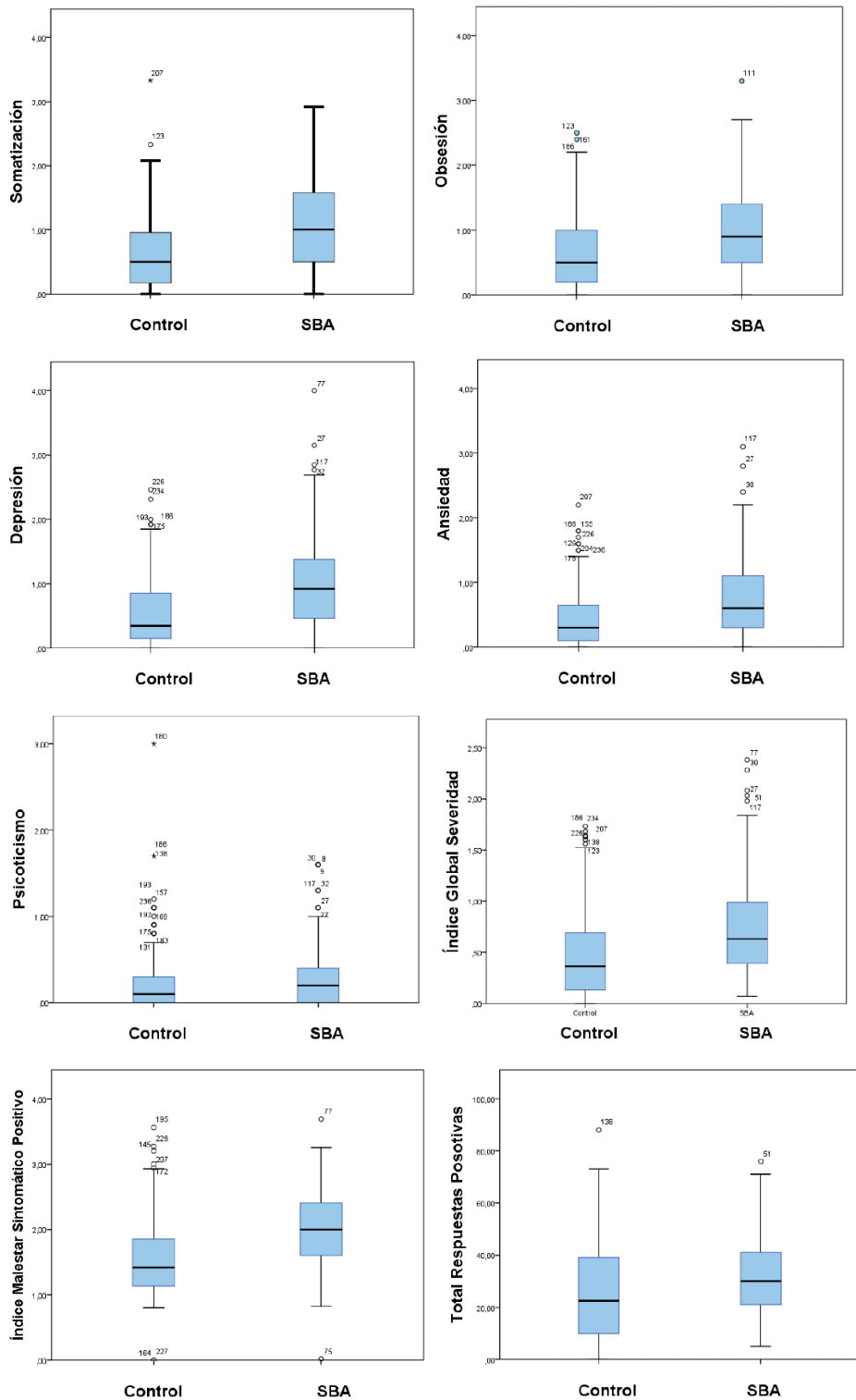


Figura 4.8: Diagrama de cajas de la diferencias de las dimensiones sintomáticas e índices generales del SCL-90R entre los grupos SBA y control.

4.4.2 Asociación entre las características clínicas del SBA y las dimensiones sintomáticas del SCL-90-R.

Se estudiaron las correlaciones entre los perfiles psicopatológicos del SCL-90-R y las características clínicas del dolor, la interferencia sobre la vida del paciente medida con el CBD y el número de síntomas. Entre las características clínicas del SBA se incluyeron los parámetros del dolor duración de la enfermedad, extensión topográfica, frecuencia, intensidad medida con el CBD y las puntuaciones de las dimensiones sensorial, afectiva y evaluativa del CDM.

Se observó una asociación significativa entre:

- La somatización y la duración y la dimensión sensorial del CDM (Fig. 4.9).
- La obsesión y la dimensión emocional del CDM y la interferencia medida con el CBD

(Fig. 4.10).

- La sensibilidad interpersonal y la interferencia medida con el CBD (Fig. 4.11).
- La depresión y la duración, el número de localizaciones, la dimensión emocional y evaluativa del CDM y la interferencia medida con el CBD (Fig. 4.12).
- La ansiedad y la dimensión emocional y evaluativa del CDM y la interferencia medida con el CBD (Fig. 4.13).
- La hostilidad y la interferencia medida con el CBD (Fig. 4.14).
- La ideación paranoide y la duración y la dimensión emocional del CDM (Fig. 4.15).
- El psicoticismo y el número de localizaciones, la dimensión emocional y evaluativa del CDM y la interferencia medida con el CBD (Fig. 4.16).

Las asociaciones se muestran en las tablas 4.20 y 4.21.

DIMENSIÓN SINTOMÁTICA	Tiempo de evolución	Número Localizaciones	Frecuencia	Número Síntomas
Somatización	0,188*	0,77	0,117	0,045
Obsesión	0,168	0,173	-0,031	0,13
Sensibilidad Interpersonal	0,165	0,005	-0,018	0,048
Depresión	0,198*	0,211*	0,007	0,135
Ansiedad	0,092	0,177	-0,113	0,117
Hostilidad	-0,077	0,164	0,020	0,139
Fobia	0,009	-0,059	0,012	0,173
Ideación Paranoide	0,185*	0,080	0,026	0,063
Psicoticismo	0,099	0,207*	-0,089	0,102

Tabla 4.20: Puntuaciones de las correlaciones empleando la Rho de Spearman, entre las dimensiones sintomáticas obtenidas mediante el SCL-90-R y algunas características clínicas del SBA. El * muestra valores de correlación significativos.

DIMENSIÓN SINTOMÁTICA	CDM Sensorial	CDM Emocional	CDM Evaluativo	CBD Intensidad	CBD Interferencia
Somatización	0,208*	0,064	0,084	0,157	0,080
Obsesión	0,07	0,220*	0,156	0,070	0,251*
Sensibilidad Interpersonal	-0,176	0,109	0,084	0,028	0,203*
Depresión	0,064	0,243*	0,198*	0,141	0,241*
Ansiedad	0,106	0,288*	0,208*	0,036	0,222*
Hostilidad	0,097	0,147	0,095	0,080	0,190*
Fobia	0,120	0,042	-0,049	-0,090	0,116
Ideación Paranoide	0,105	0,223*	0,147	0,068	0,106
Psicoticismo	0,134	0,214*	0,245*	0,059	0,246*

Tabla 4.21: Puntuaciones de las correlaciones empleando la Rho de Spearman, entre las dimensiones sintomáticas obtenidas mediante el SCL-90-R y algunas características clínicas del SBA. El * muestra valores de correlación significativos.

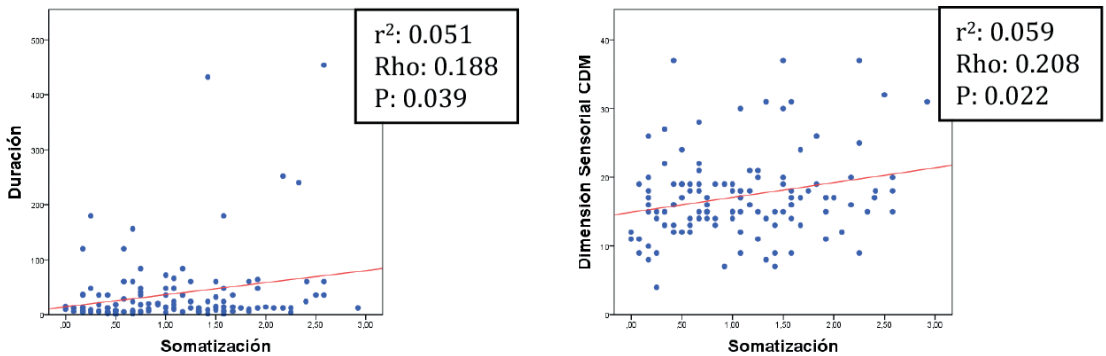


Figura 4.9: Correlaciones entre la somatización y las características del dolor.

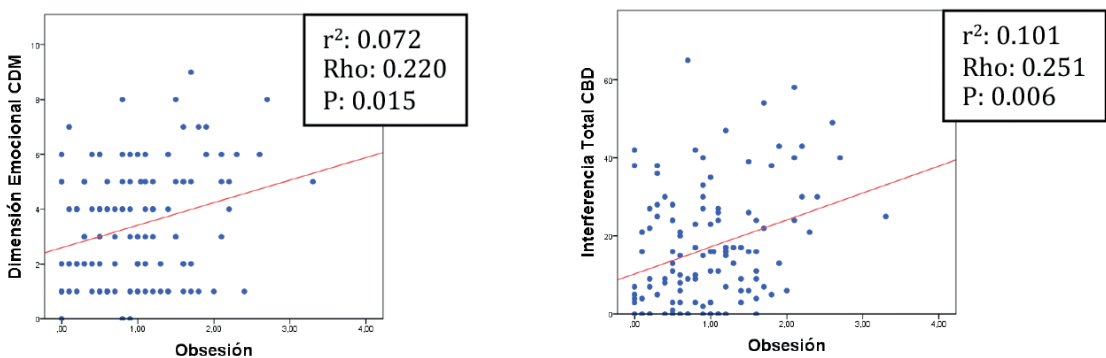


Figura 4.10: Correlaciones entre la obsesión y las características del dolor.

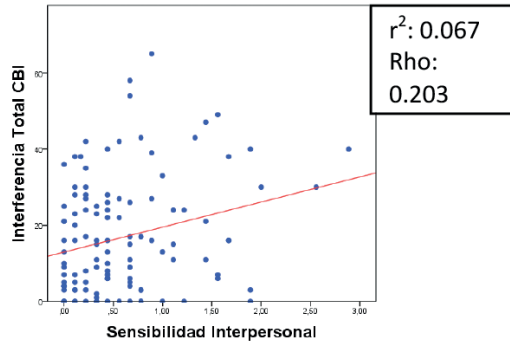


Figura 4.11: Correlación entre la sensibilidad interpersonal y la interferencia total medida con el CBD.

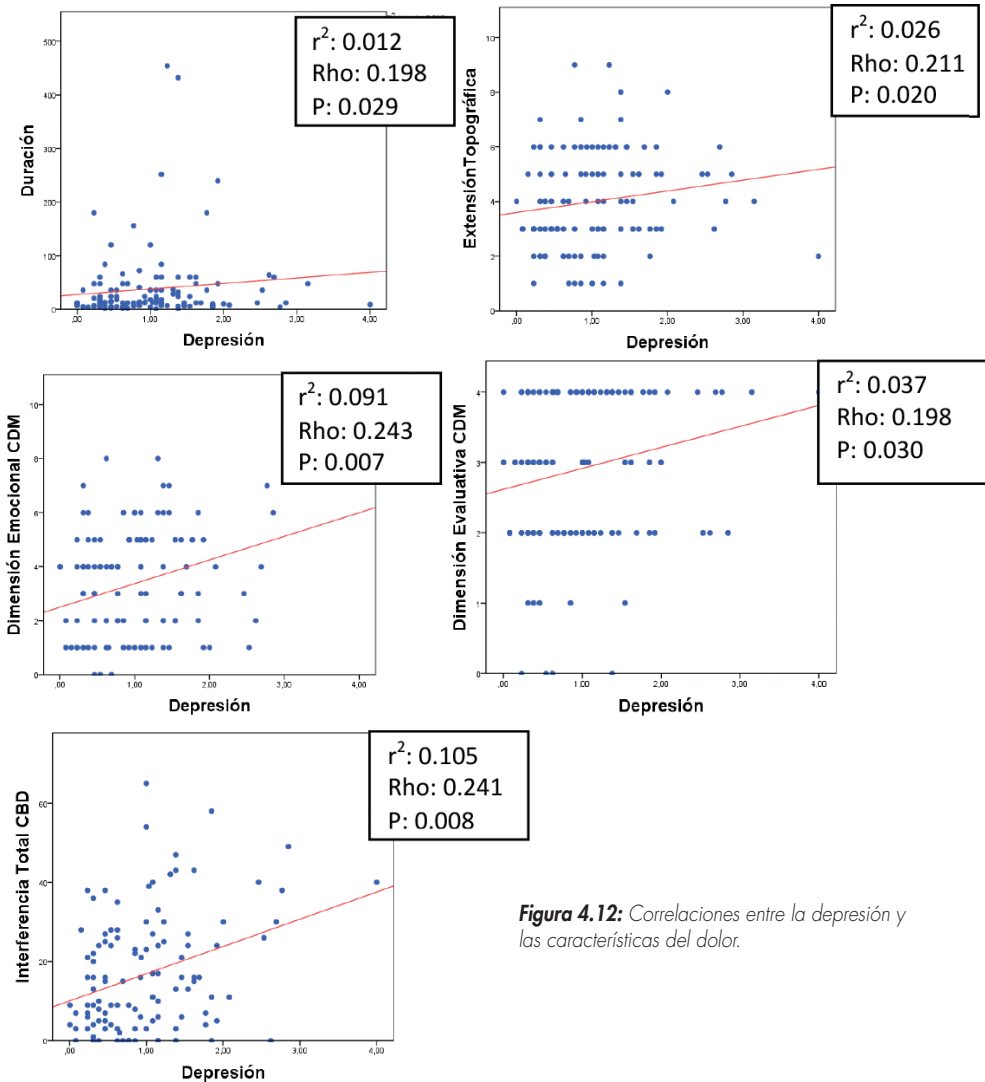


Figura 4.12: Correlaciones entre la depresión y las características del dolor.

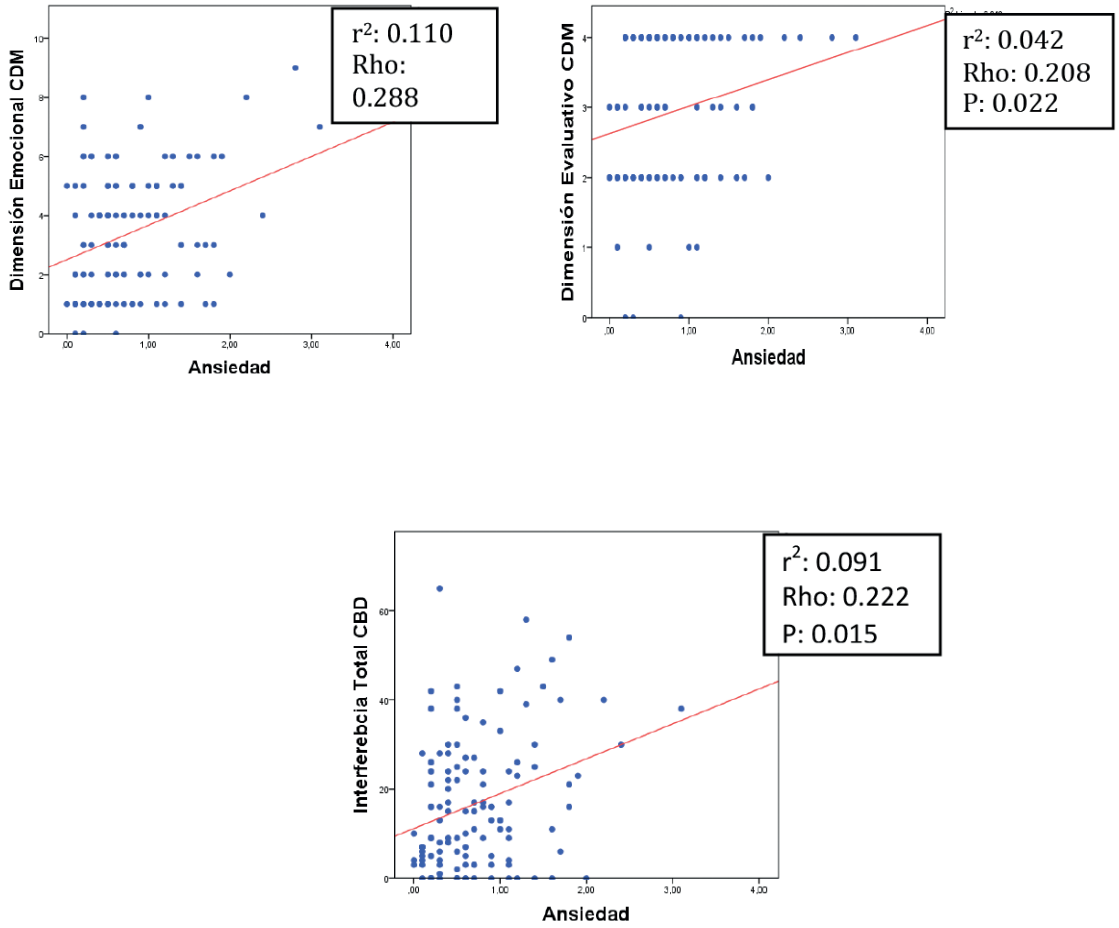


Figura 4.13: Correlaciones entre la ansiedad y las características del dolor.

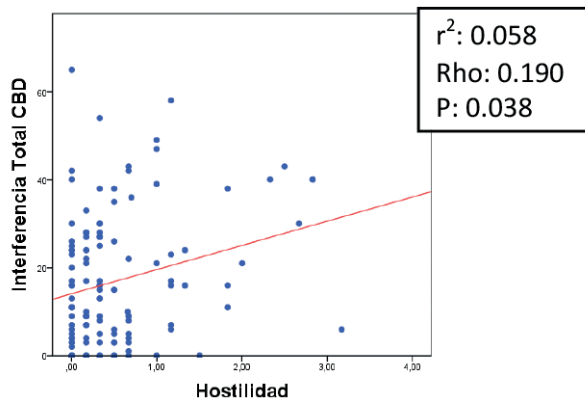


Figura 4.14: Correlación entre la hostilidad y la interferencia total medida con el CBD.

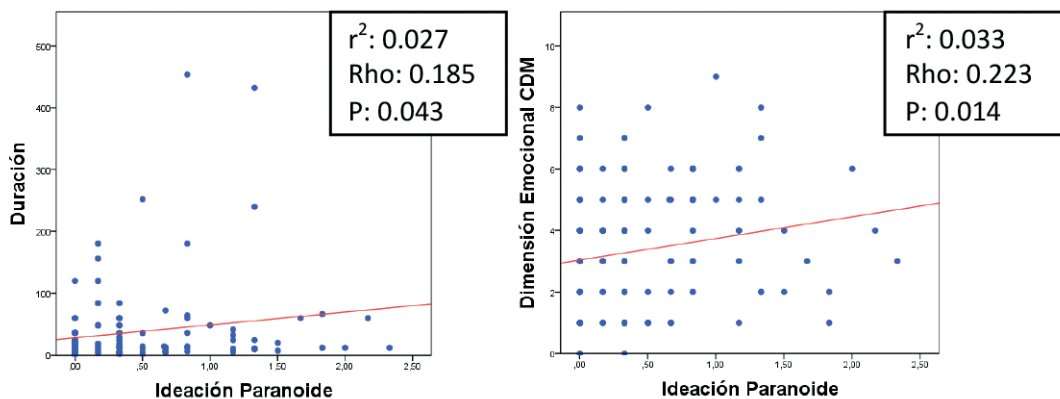


Figura 4.15: Correlaciones entre la ideación paranoide y las características del dolor.

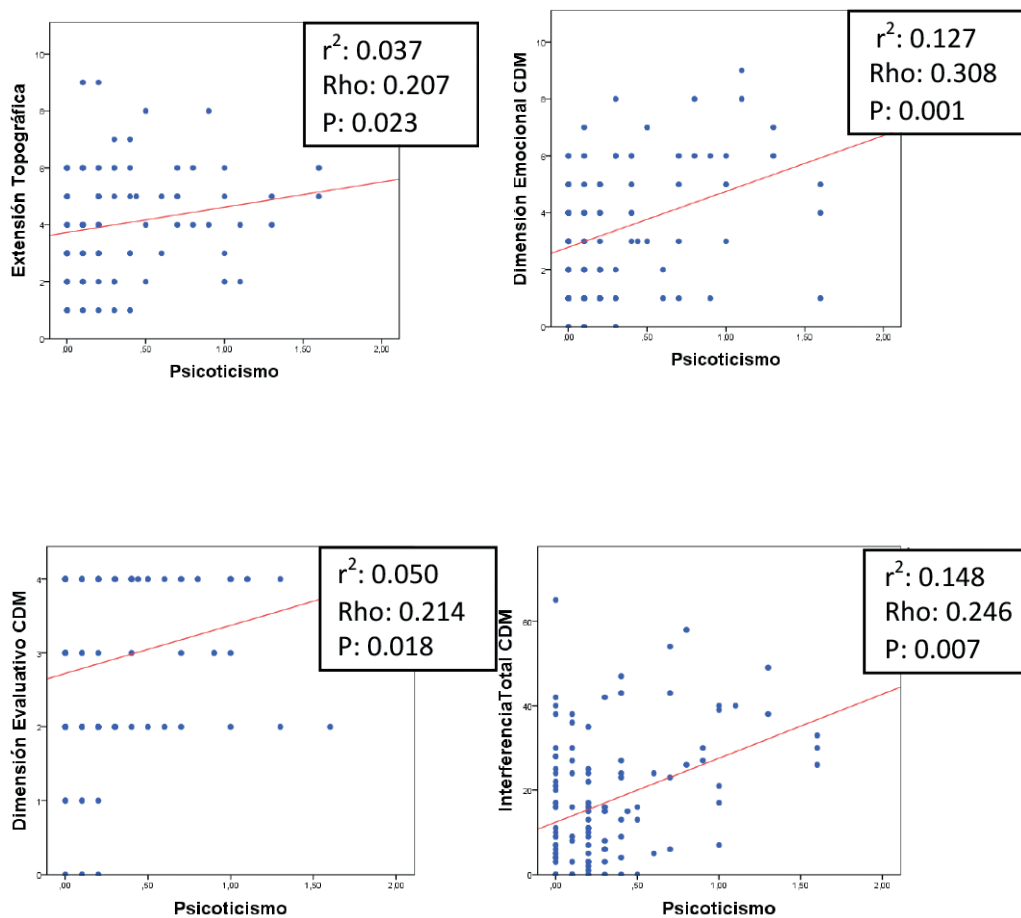


Figura 4.16: Correlaciones entre el psicoticismo y las características del dolor.

4.4.2.1 Características clínicas del dolor crónico que podrían contribuir en las dimensiones sintomáticas

Se seleccionaron las correlaciones significativas del análisis bivalente anterior (Tabla 4.19 y 4.20) para realizar un estudio mediante un modelo de regresión múltiple jerárquico. En primer lugar para analizar la contribución de las características del dolor crónico sobre las dimensiones sintomáticas.

El modelo completo predijo que la afectación de la dimensión emocional del CDM explicaba parte de la varianza de la obsesión, depresión, ansiedad y psicoticismo, mientras que la interferencia en la vida del paciente contribuía en la obsesión, la depresión y el psicoticismo. La duración y la dimensión sensorial del CDM también explicaron parte de la varianza de la somatización. El resto de modelos no resultaron estadísticamente significativos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.22.

		B	R ²	ΔR ²	p
Somatización	CDM Emocional	-0,007	0,003	0,003	0,941
	Tiempo de evolución	0,289	0,056	0,053	0,001*
	Sensorial	0,308	0,146	0,090	0,001*
Obsesión	CBD Interferencia	0,243	0,092	0,092	0,008*
	CDM Emocional	0,198	0,128	0,036	0,031*
Sensibilidad Interpersonal	CBD Interferencia	0,171	0,049	0,049	0,070
	CDM Emocional	0,161	0,072	0,023	0,089
Depresión	CBD Interferencia	0,214	0,080	0,080	0,029*
	CDM Emocional	0,232	0,131	0,052	0,031*
	Tiempo de evolución	0,111	0,145	0,013	0,211
	CDM Evaluativo	-0,016	0,145	0,000	0,883
	Número Localizaciones	0,044	0,146	0,002	0,632
Ansiedad	CBD Interferencia	0,168	0,063	0,063	0,077
	CDM Emocional	0,290	0,135	0,072	0,007*
	CDM Evaluativo	-0,015	0,136	0,000	0,889
Hostilidad	CBD Interferencia	0,179	0,054	0,054	0,057
	CDM Emocional	0,169	0,080	0,026	0,072
Psicoticismo	CBD Interferencia	0,280	0,126	0,126	0,003*
	CDM Emocional	0,296	0,195	0,068	0,004*
	CDM Evaluativo	-0,043	0,196	0,001	0,684
	Número Localizaciones	-0,001	0,196	0,000	0,987

Tabla 4.22: Regresión múltiple por bloques donde se describe cómo afectan las diferentes características del dolor (variable independiente) a las dimensiones sintomáticas del SCL-90 R (variable dependiente).

4.4.2.2 Dimensiones sintomáticas que podrían contribuir en las características clínicas del dolor crónico

Se seleccionaron las correlaciones significativas del análisis bivariante (Tabla 4.19 y 4.20) para realizar un modelo de regresión múltiple jerárquico, para analizar la implicación de las dimensiones sintomáticas en el dolor crónico. Los predictores no

significativos en el primer análisis fueron excluidos.

El modelo completo, tanto para la dimensión afectiva del CDM como para la interferencia en la vida del paciente, predijo que el psicoticismo era el único perfil que explicaba parte de la varianza en ambas características del dolor, aunque la depresión y la ansiedad también explicaban parte de la afectación emocional medida por CDM. En la Tabla 4.23 se muestran los resultados de este análisis.

		β	R^2	ΔR^2	p
Tiempo de evolución	Somatización	0,208	0,051	0,051	0,055
	Depresión	-0,057	0,051	0,000	0,628
	Ideación Paranoide	0,101	0,058	0,006	0,378
CDM Emocional	Obsesión	0,288	0,072	0,072	0,075
	Sensibilidad Interpersonal	-0,112	0,075	0,003	0,460
	Depresión	0,471	0,100	0,025	0,019*
	Ansiedad	0,478	0,125	0,024	0,007*
	Hostilidad	0,207	0,127	0,002	0,104
	Fobia	0,146	0,128	0,001	0,258
	Ideación Paranoide	0,226	0,128	0,000	0,105
	Psicoticismo	0,434	0,161	0,034	0,001*
CDM Evaluativa	Depresión	0,35	0,037	0,037	0,805
	Ansiedad	0,91	0,046	0,009	0,516
	Psicoticismo	0,144	0,058	0,012	0,232
CBD Interferencia	Obsesión	0,251	0,092	0,092	0,139
	Sensibilidad Interpersonal	-0,069	0,094	0,001	0,662
	Depresión	0,216	0,103	0,009	0,297
	Ansiedad	0,027	0,104	0,001	0,881
	Hostilidad	0,172	0,110	0,006	0,194
	Fobia	0,073	0,110	0,000	0,589
	Ideación Paranoide	-0,023	0,115	0,005	0,872
	Psicoticismo	0,327	0,152	0,037	0,019*

Tabla 4.23: Regresión múltiple por bloques donde se describe cómo afectan las distintas dimensiones sintomáticas del SCL-90 R (variable independiente) en las características sintomáticas del SBA (variable dependiente).

4.4.3 Extensión del dolor y características psicopatológicas

Se evaluó a los pacientes con SBA que presentaron dolor sistémico (n=9), dolor regional (n=67) o dolor provocado exclusivamente por el SBA (n=45), para conocer si manifestaban diferencias de medias en las dimensiones sintomáticas.

Los pacientes con fibromialgia y dolor regional mostraron una mayor tendencia a presentar ras-

gos de somatización, obsesión, depresión, ansiedad y psicoticismo, que los que referían estomatodinia únicamente. Además, estos pacientes presentaron mayor afectación de los tres índices generales del SCL-90 R.

Por contra, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las dimensiones sintomáticas, y tampoco en los índices generales estudiados, entre los pacientes que presentaban fibromialgia y los que referían dolor regional (Tabla 4.24).

PERFIL PSICOPATOLÓGICO	Media (DS)		EXTENSIÓN DEL DOLOR		p
Somatización	Fibromialgia	1,432 (0,644)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,131
	Dolor Regional	1,161 (0,689)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,616 (0,491)	Dolor SBA	Fibromialgia	<0,001
Obsesión	Fibromialgia	1,146 (0,780)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,482
	Dolor Regional	0,968 (0,687)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,641 (0,579)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,030
Depresión	Fibromialgia	1,049(0,575)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,692
	Dolor Regional	1,026 (0,722)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,566 (0,591)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,005
Ansiedad	Fibromialgia	0,700 (0,415)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,958
	Dolor Regional	0,785 (0,618)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,401 (0,442)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,010
Psicoticismo	Fibromialgia	0,355 (0,353)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,753
	Dolor Regional	0,359 (0,442)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,179 (0,354)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,050
Índice General Severidad	Fibromialgia	0,794 (0,426)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,834
	Dolor Regional	0,803 (0,508)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	0,425 (0,362)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,003
Índice Malestar Sintomático Positivo	Fibromialgia	1,947 (0,359)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,868
	Dolor Regional	1,957 (0,594)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	1,582 (0,692)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,015
Total Síntomas Positivos	Fibromialgia	35,636(17,642)	Fibromialgia	Dolor Regional	0,941
	Dolor Regional	35,6491(18,738)	Dolor Regional	Dolor SBA	<0,001
	Dolor SBA	22,017(14,341)	Dolor SBA	Fibromialgia	0,007

Tabla 4.22: Diferencia de medias de los valores obtenidos con el SCL 90R, entre pacientes con dolor sistémico, regional o dolor provocado exclusivamente por el SBA.

disquisition

5.1 Características demográficas de la población de estudio

Las características demográficas de nuestra muestra SBA se asemejaron a las reflejadas en estudios previos, tanto en la edad media como en la proporción en relación con el género, aunque se han descrito ratios variables de 3:1 hasta 16:1, con un gran predominio del sexo femenino (46, 55, 72, 149, 237).

Dada la existencia en la muestra de una gran proporción de mujeres y con una edad media mayor frente a los controles, se realizó una homogeneización de la muestra mediante un análisis de propensiones para reducir el sesgo (236).

5.2 Caracterización clínica del SBA

5.2.1 Frecuencia y momento de aparición de la sintomatología

Aunque según los criterios diagnósticos establecidos por la IHS, la estomatodinia es el único síntoma que define el cuadro (13, 14), en nuestro estudio se observó que en la gran mayoría de ocasiones el dolor aparece asociado a otros síntomas. Fueron muy pocos los pacientes de nuestra muestra SBA que presentaron dolor oral como síntoma aislado. En la mayoría, el dolor se expresó junto con otros síntomas como la xerostomía, los síntomas gustativos y otros síntomas sensoriales.

En similitud con estos datos, Scala y cols. en su revisión del año 2003 (5) hablaron del SBA como una agrupación de síntomas crónicos y en la definición aportada por ellos

definieron al síndrome como una triada sintomática, al igual que en otros muchos estudios clínicos sobre el SBA (6, 72, 89, 130, 238). En un estudio realizado por Berghdal y cols. (130) sólo encontraron 1 paciente SBA de los 25 estudiados que refirió ardor como único síntoma.

En nuestro trabajo observamos que en el 75% de los pacientes con SBA con expresión multisintomática, el dolor apareció acompañado de algún otro síntoma. El hecho de que todos los síntomas se manifestaran al mismo tiempo, apoya la hipótesis de que todos ellos formen parte del mismo cuadro. Si bien es cierto que otros estudios (5, 9, 130, 239-241) sugirieron que los diferentes síntomas podrían aparecer de forma conjunta en el SBA, nuestro estudio sería el primero que ha analizado la coincidencia en el tiempo de inicio de todos los síntomas del SBA.

Sería conveniente realizar más estudios clínicos que investiguen si la aparición de los síntomas como la estomatodinia, la xerostomía, las alteraciones gustativas y otras alteraciones sensoriales, son coincidentes en el tiempo, para poder avalar o rechazar la hipótesis de que todos ellos formen parte del mismo trastorno clínico, ya que nuestros resultados han demostrado que sólo un pequeño porcentaje de los síntomas aparece de forma previa al establecimiento de la estomatodinia.

En coincidencia con resultados previos (5) y con la descripción efectuada por la IHS (13), consideramos que el SBA es un síndrome multisintomático, y creemos que sería conveniente tener en cuenta esta realidad clínica a la hora de establecer los criterios diagnósticos de la misma.

5.2.2. Características específicas de cada síntoma

5.2.2.1 Dolor

En nuestro trabajo, al igual que en otros (21), el dolor del SBA fue mayoritariamente simétrico y afectó a más de una localización. El lugar que con mayor frecuencia vimos afectado fue la lengua, seguida del labio inferior, paladar duro, labio superior y reborde alveolar, como se ha descrito en otros estudios (18, 21, 24, 30, 125, 137, 146). Existen muchas referencias en la literatura en las que se utilizan los términos glosodinia o glosopirosis como sinónimo del término SBA (2, 5, 11, 32), debido a la localización lingual del dolor. Debemos destacar que en nuestros resultados sólo un pequeño porcentaje de pacientes no presentó dolor en la lengua, por tanto, en estos pacientes no podríamos emplear estos términos para denominar al SBA.

Numerosos estudios (5, 9, 13, 59, 162) han considerado al SBA como un cuadro clínico con afectación preferentemente bilateral. En nuestra muestra, igualmente en una gran mayoría de los casos el dolor fue bilateral, y sólo en una pequeña parte la estomatodinia se presentó de forma unilateral. Estos últimos pacientes presentaron además un menor número de horas de dolor al día que los que presentaban una localización bilateral.

En relación con esta cuestión, hay muy pocos trabajos que hagan referencia a la presentación unilateral del SBA (32, 54, 242, 243). De hecho la IHS (13) ni en la descripción de la enfermedad ni en los criterios diagnósticos hace referencia a esta cuestión. La existencia en nuestra muestra de un 5,6% de casos unilaterales, coincidió con algunos autores (5) que expresaron que la distribución topográfica del

dolor en el SBA no es patognomónica y está sujeta a una gran variabilidad.

Al estudiar las diferencias entre los pacientes que presentaron una localización o varias localizaciones, únicamente encontramos que aquellos pacientes que sólo refirieron una localización, presentaron menor intensidad del dolor. Este dato parece indicar que los pacientes con una sola localización presentarían un cuadro menos severo, pero esta presunción no está apoyada por la ausencia de relación entre la duración del cuadro, el número de horas de dolor al día y su extensión topográfica.

De la misma forma, los pacientes que refirieron estomatodinia como único síntoma no presentaron diferencias con el resto de la muestra de estudio respecto a la edad de aparición, duración de la enfermedad y frecuencia e intensidad del dolor. Por ello, podríamos presuponer que un cuadro clínico más florido no está asociado a la severidad del trastorno.

En nuestro trabajo, sólo una pequeña parte de los pacientes describió presencia de ardor extraoral. Estos pacientes mostraron características clínicas similares al resto de la muestra estudiada, por lo que creemos que esta sintomatología extraoral es un hallazgo puntual. Sin embargo, Mignogna y cols. (244) refirieron que un 25,5% de los pacientes con SBA presentaban ardor ocular, un 13,7% ardor urogenital y un 5,9% ardor cutáneo. La metodología empleada en ambos trabajos fue diferente y no evaluamos la sintomatología extraoral de la misma forma. Mignogna y cols. (244) utilizaron el cuestionario ROMA III y nosotros nos referimos exclusivamente al ardor facial, por lo que estos estudios no son comparables.

Pensamos que es conveniente descartar otras causas del dolor en las presentaciones menos frecuentes de SBA, como el caso de la sintomatología extraoral, realizando el diagnóstico

diferencial con otras neuropatías trigeminales que podrían presentar algunas similitudes. Debemos enfatizar que, aunque el SBA y las neuropatías trigeminales se presentan más frecuentemente en sujetos mayores de 50 años (245) y pueden expresar características clínicas similares, los dolores neuropáticos suelen ser unilaterales, se localizan en un dermatoma y aunque se extiendan, rara vez cruzan la línea media (246), cosa que no ocurre en el SBA.

En casi una cuarta parte de nuestros pacientes, el dolor no cedió durante el sueño, en concordancia con lo descrito por Bergdahl y cols. (130) que refirieron que el 34% de sus pacientes presentaron ardor tanto de día como de noche. En todo caso, tal y como ha descrito en la mayoría de los trabajos, es raro que los pacientes con SBA refieran interferencia con el sueño (5, 247-249).

Observamos que la ingesta de alimentos y bebidas calientes, ácidas y picantes serían factores que agravarían el cuadro, mientras que las comidas y bebidas frías y la masticación, lo mejorarían. Resultados similares se han reportado en distintas referencias en otros estudios previos (30, 34, 149, 247, 250). Poder identificar los factores relacionados en cada paciente con SBA sería de gran ayuda a la hora de dar las pautas de recomendación, intentando eliminar o mejorar aquellos factores que ellos mismos reconocieran como posibles agravantes de la sintomatología, para individualizar así cada caso.

En el estudio de Badia y cols. (177), haciendo referencia al cuestionario CBD, definen el dolor leve cuando comprende puntuaciones entre 1 y 3, el dolor moderado entre 4 y 7 y el dolor grave para las superiores a 7. En nuestro estudio, hemos podido observar que la intensidad del dolor en la mayoría de los pacientes fue

un “dolor moderado” al igual que lo indicado por otros autores (6,, 15, 27, 146, 160, 251).

En relación con la interferencia del SBA en la vida de los pacientes, el estado de ánimo fue con diferencia el que mayor afectación mostró, aunque la puntuación obtenida en el CBD varió en gran medida entre unos pacientes y otros. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos por Forssell y cols. (247) y Ni Riordan y cols. (252), a pesar de que se emplearon metodologías diferentes para estudiar la afectación en la calidad de vida. Independientemente de las herramientas utilizadas para evaluar la interferencia, siempre se ha descrito la existencia de afectación en la vida del paciente con SBA, al igual que ocurre en otros cuadros de dolor crónico (196, 197, 253).

En nuestro estudio hemos realizado una descripción cualitativa del dolor en el SBA mediante el CDM. Los descriptores elegidos por más del 40% de los pacientes para definir el cuadro fueron: dolor continuo, bien delimitado, como un escozor, como si quemara, repartido en una zona, terriblemente molesto, como hinchado e insistente. En otros trabajos previos (24, 81, 151, 247), en los que también se empleó este mismo cuestionario, las descripciones coincidieron mayoritariamente con nuestros resultados, en relación con las características elegidas por los pacientes.

Las puntuaciones globales de todas las dimensiones del dolor (sensorial, afectiva y evaluativa), así como la puntuación total del cuestionario, obtenidas en nuestro trabajo, fueron algo más elevadas que las referidas por Grushka y cols. (151) para pacientes con SBA y parecidas a la que refirieron para los cuadros de pulpitis irreversible.

Debe tenerse en cuenta que el problema de la versión en castellano del CDM es que no se puede realizar una comparación individual exhaustiva de los descriptores, ya que se trata de

un cuestionario empleado en diferentes idiomas, de distintos países y elaborado mediante una traducción conceptual y no literal de los descriptores. Por ello, los mismos adjetivos podrían tener un significado diferente según el idioma y la región en que se utilice (228).

Melzack, al elaborar el CDM, describió su posible uso como herramienta para el diagnóstico de los diferentes cuadros de dolor (254), pero en el SBA resultaría muy difícil su utilización, ya que se trata de un síndrome muy complejo con una presentación clínica muy variada.

Algunos autores han preferido definir a este trastorno con términos como disestesia oral (19, 244, 255). La IHS (13) en su definición del 2013 del SBA ya incluye el término de “sensación de ardor” o “disestesia intrabucal” para definir el SBA, pero no al elaborar los criterios diagnósticos clínicos de esta enfermedad, en los que sigue habiendo referencia expresa a “dolor de calidad quemante”.

A la vista de todos estos resultados, creemos que se puede plantear el empleo de este cuestionario como una herramienta útil para orientar en el diagnóstico del SBA, en función de los adjetivos elegidos por los pacientes, ya que realizar un diagnóstico correcto del SBA sigue siendo todavía hoy en día un reto para muchos profesionales.

La variedad de la clínica del SBA encontrada en nuestro estudio, pone otra vez de manifiesto la dificultad para establecer unos criterios clínicos que incluyan todas sus formas de presentación. Además, es evidente la necesidad de realizar estudios clínicos longitudinales detallados y desarrollar protocolos diagnósticos específicos en el SBA, ya que pudieran existir subgrupos de pacientes, con manifestaciones clínicas distintas, que tuvieran como trasfondo una etiología y un pronóstico diferente y, que requieran tratamientos individualizados (251).

discusión

5.2.2.2 Xerostomía

Nuestros resultados han demostrado que, junto con la estomatodinia, la xerostomía apareció en la mayoría de los pacientes, siendo uno de los síntomas principales de este síndrome. Debemos resaltar aquí, que en más de la mitad de los pacientes que relataron xerostomía no se reconoció hiposialia. Sin embargo, prácticamente en todos los casos donde existió disminución del flujo salival, se señaló xerostomía. No encontramos ninguna correlación entre la cantidad de xerostomía y la reducción del flujo salival, lo que realza la importancia per se de la xerostomía como parte de las alteraciones sensoriales que refieren los pacientes con SBA.

Al igual que nosotros, Soares y cols. (91) identificaron un 36,7% de pacientes SBA con xerostomía sin reducción del flujo salival. Asimismo, otros autores (239, 256) describieron que, en un tercio de los casos, la sensación subjetiva de xerostomía no era expresión de una hiposialia verdadera. Por ello, Lamey y cols. (257) manifestaron que la xerostomía no era un valor predictivo de la hiposialia y que la sensación de boca seca podría estar asociada, o no, a la reducción del flujo salival en los pacientes con SBA.

La asociación de xerostomía e hiposialia con la edad ha sido muy discutida en la literatura (91, 117, 239, 256, 258). En el caso de la disminución del flujo salival, parece existir un acuerdo entre los diferentes autores (117, 256, 258) que apoyan la hipótesis de que con la edad disminuye la secreción salival, al igual que nuestros resultados. Defendiendo esta presunción, Liu y cols. (259) explicaron que con la edad se reduce el número de células acinares de las glándulas salivales mayores, que son reemplazadas por tejido conectivo y grasa.

La relación de la xerostomía y la edad es más controvertida, existiendo una falta de consenso al respecto (239). Aunque algunos autores como Soares y cols. (91) argumentan que no había evidencia suficiente como para afirmar que la xerostomía pudiera deberse al proceso de envejecimiento, la mayoría de los investigadores (117, 258-260) defienden la hipótesis de que existe una asociación entre la xerostomía y la edad, pese a la presencia de otros factores externos como ciertas enfermedades y/o medicaciones. En este sentido, nuestros resultados apoyarían esta posible asociación, ya que obtuvimos una correlación significativa entre la edad y la xerostomía, aunque fue débil. Respecto a estos resultados, un factor a tener en cuenta es que la edad media de nuestros pacientes fue alta y este resultado pudo tener un sesgo por este motivo.

Por último, respecto a la xerostomía, la hiposialia y su relación con la toma de fármacos, se ha reconocido ampliamente esta asociación (5, 117, 240, 260, 261). Actualmente, se han descrito más de 500 fármacos de uso habitual, que son capaces de inhibir la secreción salival y provocar xerostomía (258). Diversos trabajos (153, 227, 262-269) señalan que los fármacos que más comúnmente provocan xerostomía son los anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos, los sedantes, los tranquilizantes, los antihistamínicos, los antihipertensivos, los citotóxicos, los antiparkinsonianos y los anticonvulsivantes.

Estudiando la asociación con estos grupos de medicamentos, nuestros resultados mostraron que sólo los fármacos antihipertensivos se asociaron a la presencia de hiposialia y curiosamente ninguno de ellos se relacionó con la xerostomía.

Distintos trabajos (117, 153) asociaron la toma de fármacos antihipertensivos, psicótro-

pos y ciertos tratamientos hormonales con la presencia de xerostomía y también con la hiposalivación.

Nuestros datos respaldan la hipótesis de que la xerostomía es un síntoma que forma parte del SBA. Desafortunadamente al realizar este estudio no se ha podido disociar del resto de factores externos, como la edad y otros fármacos, que pudieran condicionarla, dificultando por tanto la interpretación de nuestros resultados.

5.2.2.3 Síntomas gustativos

Las alteraciones gustativas fueron un dato clínico habitual en los pacientes SBA, referidos por algo más de la mitad de la muestra, de forma similar a lo descrito en otros trabajos (5, 30, 157, 247) que mostraron porcentajes que variaban entre el 41% y el 70%. Otros estudios (3, 5, 30, 72, 157) también señalaron que la disgeusia, sobre todo metálica y/o amarga, es la alteración gustativa más prevalente en esta enfermedad.

Aunque existan trabajos previos (270) que hablaron de la presencia de disgeusia e hipogeusia entre las alteraciones gustativas que presentaban los pacientes SBA, nuestro trabajo es el primero en mostrar que la disgeusia y la hipogeusia se asociaron y sólo encontramos un pequeño porcentaje de casos que presentaron hipogeusia de forma aislada.

5.2.2.4 Otras alteraciones sensoriales

Se ha descrito de forma reiterada en trabajos previos (5, 9, 13, 244) la presencia de otras alteraciones sensoriales como parte del SBA.

En nuestra muestra, más de 2/3 de los individuos también presentaron alteraciones diferentes al dolor, la xerostomía y las alteraciones gustativas. Entre estos síntomas, los más frecuentes fueron la sensación de ulceración, la hinchazón y la aspereza. Algunas de estas sensaciones son habituales en el dolor neuropático (271). Desde nuestro punto de vista, es importante destacar la gran cantidad de síntomas sensoriales que refirieron los pacientes y que resultan indicativas de la amplitud de afectación sensorial que comprende este síndrome.

En conclusión, tal y como se ha reiterado respecto a otros síntomas anteriormente, aunque la estomatodinia es el criterio diagnóstico establecido para el SBA (5), en base a nuestros resultados pensamos que también debiera tenerse en cuenta la presencia de otros síntomas como la xerostomía, la disgeusia u otras alteraciones sensoriales a la hora de realizar el diagnóstico del SBA.

5.2.3 Estudio de asociación entre distintas características clínicas del SBA

La intensidad del dolor es la característica que se utiliza para determinar la severidad de los cuadros de dolor (254). En nuestro estudio, al analizar las posibles relaciones de la intensidad del dolor, observamos que ésta se asoció con la extensión topográfica, con la frecuencia, medida en horas de dolor al día y con la intensidad de la xerostomía, aunque estas asociaciones no fueran robustas. Estos resultados parecen indicar que la intensidad del dolor se asoció en términos generales a un cuadro de expresión más amplia y por tanto era esperable esta relación. Además, se asoció a un aumento de la xerostomía, por lo que cualquiera

de estos factores pueden expresar severidad del trastorno. En contra de lo esperado, no encontramos una asociación entre la intensidad del dolor y la presencia de un mayor número de síntomas, que pudieran expresar un cuadro más severo.

Al estudiar los datos sobre la intensidad máxima del CBD, nuestros pacientes presentaron un valor medio de 6,04, mientras que la intensidad de la xerostomía fue de 6,8. El hecho de que para nuestros pacientes la xerostomía fuera más severa es muy relevante, ya que podría cuestionar que el dolor sea el síntoma más importante del cuadro en muchos de los casos, al menos desde el punto de vista subjetivo del paciente.

No hemos encontrado otros trabajos previos que hayan estudiado este tipo de asociaciones. No obstante, queremos destacar su importancia, ya que recoger estos datos específicos de una forma ordenada, podría ayudarnos a entender la relevancia de cada uno de los síntomas que presentan, y esta información podría ser de utilidad a la hora de determinar el diagnóstico y el tratamiento.

En nuestro estudio también investigamos las posibles asociaciones existentes entre la interferencia generada por el SBA y las características clínicas del síndrome, obteniendo unos resultados muy relevantes. La interferencia se asoció con todas las características clínicas estudiadas (intensidad, extensión topográfica y frecuencia del dolor, intensidad de la xerostomía y con el número de síntomas).

Aunque el CBD este diseñado para medir la interferencia generada por el dolor, en base a los resultados descritos, parece que la amplitud de los síntomas tiene una gran influencia sobre los resultados de la interferencia medida por el CBD. En el caso de la xerostomía, observamos que existió asociación con ambas

dimensiones del dolor, tanto con la intensidad como con la interferencia, estos datos apoyan la presunción de que la xerostomía juega un papel importante en la clínica del SBA y, por tanto, quizá debiera ser objeto de estudios específicos.

La interferencia generada por el SBA se había estudiado previamente en numerosos trabajos (5, 149, 252, 272) en los que se describió que el SBA afecta considerablemente a la calidad de vida. Forssell y cols. (247) señalaron que cuando el clínico se enfrenta a dolores crónicos de difícil tratamiento, el conocimiento de las características del dolor y de los efectos que produce es indispensable para poder afrontar su manejo clínico con una mayor eficacia terapéutica.

En nuestro estudio, hemos evaluado la influencia que pudiera tener la duración del trastorno clínico sobre la severidad de los síntomas, para afirmar o negar la hipótesis de que aquellos síndromes con un mayor tiempo de evolución presentarían síntomas más intensos.

Cuando analizamos las relaciones existentes entre la duración del cuadro y la severidad de las características clínicas ninguna de las características estudiadas se relacionó con el tiempo de evolución. En este sentido, Svensson y Kaaber (24) tampoco hallaron asociación entre la duración del síndrome y la intensidad del dolor. Sin embargo, Honda y cols. (273) describieron que a mayor tiempo de evolución había una mayor intensidad del dolor.

Mignogna y cols. (6) manifestaron que el retraso en el diagnóstico y en el manejo clínico del SBA podría interferir de forma negativa en la vida de los pacientes. Pero esta hipótesis no sería coincidente con el resultado obtenido en nuestro trabajo, ya que no encontramos una asociación entre el tiempo de evolución y la interferencia generada por el síndrome.

En relación con esta cuestión, Silvestre y cols. (249) indicaron que la duración del síndrome repercutía en la respuesta al tratamiento, de forma que los pacientes de más larga evolución presentaron una peor respuesta al tratamiento, pero este aspecto no ha sido estudiado en muchos trabajos.

5.3 Factores descritos como etiopatogénicos del SBA

ASSa etiologia ezezaguneko gaixotasun multifaktoriala dela deskribatu da, (2, 5, 24, 36,274). Hori dela-eta, aurreko argitalpenean ASSarekin lotu diren faktore etiopatogeniko nagusiak aztertu ditugu gure lanean (5, 12, 73).

5.3.1 En relación con la infección por *Candida*

La infección por *Candida* ha sido propuesta como factor etiológico del SBA en muchos estudios (46, 80, 113), que describieron una mayor prevalencia de *Candida* en muestras de pacientes con SBA frente a controles. Sin embargo, otros autores (77, 148) no se mostraron a favor de esta hipótesis y alegan que todavía hoy no existen datos suficientes que la avalen.

En la década de los 80 y principios de los 90, diferentes trabajos (28, 46, 76) realizados en pacientes SBA sin muestra control, hicieron referencia a la infección por *Candida* como posible factor etiológico del SBA. De la misma forma, Samaranayake y cols. (80) en un trabajo controlado realizado en el mismo periodo de tiempo, postularon la existencia de una posible asociación entre la infección por *Candida* y el SBA, aunque sólo emplearon estadística

descriptiva para realizar esta afirmación. En nuestro trabajo los pacientes SBA presentaron porcentajes de infección activa (>50 UFC) por *Candida* superiores a los controles, pero no de forma significativa, de forma similar a los resultados descritos en otros estudios controlados (72, 82, 148).

Se han efectuado trabajos que estudiaron la asociación entre *Candida* y la presencia de prótesis removible. Shimizu y cols. (82) describieron una mayor presencia de *Candida* en portadores de prótesis removible y pacientes de mayor edad, al igual que Cavalcanti y cols. (148), que observaron un mayor porcentaje de *C. albicans* en los controles que en los que padecían SBA debido a que había más individuos portadores de prótesis removibles.

En este sentido, nuestros resultados mostraron diferencias significativas de infección activa (>50 UFC) tanto de *Candida* como de *C. albicans* en los portadores de prótesis removible frente a los que no las portaban, tanto en los pacientes con SBA como en los controles. En el trabajo de Baena-Monroy y cols. (229) realizado en población general, observaron que *C. albicans* se adhería más a la superficie de las prótesis que a la propia mucosa.

A la vista de nuestros resultados sería cuestionable la necesidad de incluir el cultivo de levaduras en los protocolos generales diagnósticos para el SBA.

5.3.2 En relación al número de papilas fungiformes

Numerosos trabajos (55, 59, 61, 83, 275) refirieron la presencia de un mayor número de papilas fungiformes como un factor etiopatogénico del SBA. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan esta presunción. En concordancia

con nuestros datos, Nasri-Heir y cols. (276) como Camacho-Alonso y cols. (277), tras realizar estudios controlados, tampoco encontraron una asociación entre el número de papilas y la existencia de SBA.

En 1985 Whitehead y cols. (278), en estudios realizados en animales, propusieron la hipótesis de que el presentar mayor número de papilas fungiformes conllevaría un mayor riesgo de desarrollar de forma simultánea anomalías gustativas y dolorosas. Otros estudios posteriores (248, 279-281) en humanos, hicieron referencia también a la interacción entre el sistema gustativo y el trigeminal nociceptivo. Las papilas fungiformes contienen botones gustativos donde se recoge sensibilidad gustativa y nociceptiva (61), por lo que algunos autores (275) sugirieron que en el SBA podría existir una alteración en las vías de transmisión de las sensibilidades dolorosa y gustativa, que actuaría como un factor decisivo en la aparición del dolor (55, 57, 282).

El número de papilas fungiformes se ha relacionado con la capacidad para distinguir las sustancias amargas (55, 83, 85, 282). La sensibilidad en la percepción de la sustancia PROP parece estar determinada genéticamente. Aquellas personas que presentan el gen TAS2R38 (283-286) presentarían un mayor número de papilas fungiformes. En base a ello, los "supergustadores" serían aquellas personas capaces de percibir el sabor amargo y que presentan una mayor densidad de papilas fungiformes (55, 57, 282).

Los estudios controlados que analizan la asociación entre el número de papilas fungiformes y la sensibilidad al PROP se llevaron a cabo en poblaciones que no presentaron SBA. Nuestro trabajo ha sido el primero en analizar esta asociación en pacientes SBA frente a controles y no hemos podido contrastar la hipótesis refe-

rida previamente (55, 57, 59, 287).

Un trabajo realizado por Grushka (55) señaló que un mayor número de papilas fungiformes se correlacionó con la intensidad de dolor en el SBA. Este dato tampoco se corroboró en nuestro estudio, ya que no encontramos asociación entre la intensidad del dolor y el número de papilas fungiformes. La metodología empleada en nuestro trabajo fue distinta y quizá el empleo de diferentes herramientas metodológicas para la valoración y cuantificación del dolor pudiera explicar las discrepancias encontradas entre los resultados de nuestro estudio y los de Grushka (55).

Nos gustaría enfatizar la dificultad técnica del conteo de las papilas, sobre todo dada la frecuente presencia de atrofia de las papilas fungiformes y queratosis lingual en nuestras muestras, lo que nos llevó a desechar más de la mitad de los casos.

En base a los resultados descritos, el conteo de las papilas fungiformes no parece ser una herramienta de utilidad en el diagnóstico del paciente con SBA.

5.3.3 En relación con los datos de la historia clínica

Los factores etiopatogénicos estudiados que mostraron una relación con el SBA fueron la presencia de un trastorno ansioso-depresivo, el hipotiroidismo, el apretamiento lingual, la presencia de reflujo gastroesofágico-hernia de hiato y el bruxismo.

Las asociaciones mencionadas se analizaron de dos maneras diferentes, mediante un estudio de regresión y otro de correspondencias múltiple. Este tipo de análisis también los utilizaron previamente Bergdahl y Bergdahl (26)

en su estudio del año 1999. Debemos enfatizar que no encontramos en la literatura muchos estudios que hayan utilizado este tipo de análisis de asociación complejos. Las asociaciones mediante regresión sólo las utilizaron algunos investigadores (15, 25, 91, 107, 108, 117) y con menos frecuencia se ha empleado el análisis de correspondencias múltiple para estudiar los factores causales del SBA (26, 288).

Creemos que estos dos tipos de análisis estadísticos empleados son complementarios y aportan una mayor información. Además, los factores estudiados que mostraron asociación con el SBA fueron los mismos en ambos análisis: trastorno ansioso-depresivo, hipotiroidismo, apretamiento lingual, reflujo gastroesofágico-la hernia de hiato y bruxismo, corroborando los resultados obtenidos por cada uno de los análisis por separado.

Aunque todavía no se conoce la etiología del SBA, se ha descrito que muchos factores de distinta índole, pueden estar involucrados en su aparición (2, 5, 24, 36). La mayoría de los estudios efectuados son de asociación, como el nuestro, por lo que no podemos establecer una relación causal entre las variables estudiadas. En todo caso, las robustas relaciones encontradas con algunos procesos como los trastornos ansioso-depresivo, el hipotiroidismo y determinadas parafunciones pudieran deberse a una relación causal o bien a la existencia de un factor etiopatogénico común.

5.3.3.1 En relación a las parafunciones

De los factores etiopatogénicos locales estudiados en nuestro trabajo, las parafunciones fueron el factor que se asoció con más fuerza al SBA. Casi la mitad de los individuos de la

muestra SBA refirieron apretamiento lingual y casi dos terceras partes bruxismo. Estos resultados apoyan la hipótesis previa referenciada por Scala y cols. (5) según la cual la presencia de estos hábitos orales aumentaría el riesgo de padecer SBA.

Nuestros datos coinciden con los obtenidos previamente por Paterson y cols.(73) y por Gao y cols. (25), los cuales destacaron al apretamiento lingual como la parafunción oral más asociada al síndrome. No obstante, Gao y cols. (25) encontraron unas cifras de riesgo más altas que las nuestras al estudiar el SBA y el apretamiento lingual. Sin embargo, ni Sardella y cols. (72) ni Grushka (30) encontraron relación entre las parafunciones orales y el SBA. Al igual que nosotros, Sardella y cols. (72) preguntaron a sus pacientes por la presencia de ciertos hábitos parafuncionales, aunque no por el apretamiento lingual de forma específica. El resto de los autores mencionados (30, 72, 73) emplearon el examen clínico para buscar signos de desgaste en los dientes o en las prótesis, determinando así la presencia o no de parafunciones, salvo Gao y cols. (25) que no especificaron el método utilizado. Estas diferencias en los métodos de evaluación empleados en los diferentes estudios y la falta de discriminación entre las diferentes parafunciones podrían ser la causa de estos resultados discrepantes.

El examen clínico aporta datos objetivos sobre la existencia de bruxismo, aunque no nos sirve para determinar si este hábito se ha efectuado de forma previa o en el momento de aparición del SBA (289, 290).

En base a nuestros resultados, pensamos que debiera incluirse en los protocolos de estudio de los pacientes SBA un cuestionario de reconocimiento de la existencia de parafunciones, o cualquier otro método de evaluación de es-

tos hábitos.

5.3.3.2 En relación a las prótesis mal adaptadas

En la muestra SBA se encontró una alta prevalencia de prótesis mal adaptadas, si bien algo más baja que la descrita previamente por Lamey y Lamb (28) (42,7%). No obstante, no encontramos diferencias significativas entre la muestra SBA y la muestra control, respecto al número de prótesis removibles deficientes.

Existen otros trabajos que igualmente han reportado ardor asociado a la colocación de prótesis (17, 44, 73, 74), pero eran estudios realizados en grupos clínicos de pacientes SBA sin muestra control.

La edad media de nuestros pacientes SBA fue de 61,9 años, similar a la encontrada en otros trabajos, donde los pacientes superaban en la mayoría de los casos los 55 años (44, 73). A esos intervalos de edad es habitual un mayor uso de prótesis removibles y los problemas derivadas de ellas. Svensson y cols. (24) refirieron que los problemas derivados del uso de prótesis removible en pacientes SBA y en controles eran de distinta índole, en su muestra todos los individuos eran portadores de este tipo de prótesis, por lo que no podemos extraer ninguna conclusión respecto a esta variable.

Aunque no hayamos encontrado relación entre la presencia de prótesis mal adaptadas o diseñadas y el SBA, la sintomatología relacionada con el uso de prótesis parcial removibles es una queja habitual en estos pacientes (5). Además, tal y como hemos expuesto en nuestros resultados, la presencia de prótesis removible se asocia a un incremento de infección por *Candida*. Por ello, consideramos que realizar una evaluación de estas prótesis es necesaria

en los pacientes con SBA.

5.3.3.3 En relación al hipotiroidismo

Al estudiar los posibles factores etiopatogénicos sistémicos asociados al SBA, vimos que el hipotiroidismo está asociado muy intensamente al SBA ya que presentó un riesgo muy alto.

Felice y cols. (97) y Femiano y cols.(96), utilizando analíticas sanguíneas para medir los niveles de hormonas y ecografía tiroideas en pacientes SBA y controles, observaron un mayor número de alteraciones tiroideas en la muestra SBA.

Aunque revisiones como la de Suarez y Clark (291), Charleston (292), Coculescu y Coculescu (11), Silvestre y cols. (249) o López-Jornet y cols. (9) ya mencionaban a las alteraciones tiroideas como posibles factores sistémicos asociados al SBA, no hemos encontrado en la literatura ningún otro estudio controlado a excepción de los mencionados anteriormente (96, 97), que respalde esta asociación. En base a estos resultados, creemos que es necesario evaluar el estado funcional de la glándula tiroidea en los pacientes con SBA. En todo caso, parece recomendable interrogar específicamente a estos pacientes sobre la existencia de antecedentes de enfermedades tiroideas.

5.3.3.4 En relación al reflujo gastroesofágico y/o hernia de hiato

Encontramos una asociación relevante entre estas alteraciones digestivas y el SBA. Al igual que nosotros, en trabajos realizados de forma controlada por Netto y cols (108), Brailo y cols. (235) y Lamey y cols. (147) se descri-

bió que las enfermedades gastrointestinales se asociaron de forma significativa al SBA. En el estudio de Netto y cols. (108) se utilizó el mismo método de recogida de diagnósticos médicos previos y se empleó un análisis de regresión múltiple, de la misma forma que en nuestro trabajo.

Previamente Maresky y cols. (240) afirmaron que el ardor que referían los pacientes SBA era distinto al producido por el reflujo esofágico, ya que éste solía despertar a los pacientes del sueño, circunstancia que no era habitual en el SBA.

Estos datos vuelven a indicarnos la importancia de realizar una historia clínica exhaustiva en estos pacientes en la que se recojan de forma precisa los antecedentes médicos entre ellos las dolencias gastrointestinales. Además, necesitamos distinguir el tipo de ardor que refieren estos pacientes para diferenciar entidades nosológicas de diferente índole.

5.3.3.5 En relación a la diabetes mellitus

La asociación entre la diabetes mellitus y el SBA, como posible factor etiopatogénico, ha sido muy referenciada en diversas revisiones y trabajos desde la década de los 70 hasta hoy en día (5, 28, 110, 124), aunque no hemos encontrado estudios controlados que avalen esta presunción. La neuropatía diabética es una de las complicaciones habituales de la diabetes, siendo este el motivo por el que se ha propuesto que el SBA puede ser una complicación neuropática de esta enfermedad (293-295).

Aunque tanto el SBA como la neuropatía diabética tienen un origen neuropático, los resultados de nuestro trabajo no apoyan la existen-

cia de relación entre ellas (295). Por otra parte está comprobado que la diabetes predispone a infecciones como la candidiasis, que puede ser responsable del ardor oral pero no de la aparición del SBA (5, 296).

5.3.3.6 En relación a la ingesta de IECA

Los IECA se han sugerido como otro factor etiológico del síndrome en muchos estudios (9, 11, 41, 118, 297-299). Hemos encontrado 12 casos publicados que asocian el comienzo del SBA con la ingesta de estos fármacos, pero estos trabajos fueron series de casos (115, 116, 300-302).

En la muestra estudiada por nosotros no encontramos una asociación entre la ingesta de IECA y el SBA, aunque fueron muy pocos los pacientes que estaban en tratamiento con estos fármacos.

En este mismo sentido, en el único trabajo controlado publicado sobre los IECA y el SBA tampoco encontraron asociación significativa (235). Por otra parte, debemos señalar que los trabajos controlados en los que sí encontraron asociación lo hicieron entre el SBA y la ingesta de antihipertensivos en general, no con los IECA concretamente (15, 91).

5.3.3.7 En relación a las alteraciones psicológicas

Las alteraciones psicológicas han sido propuestas como posibles factores etiológicos del SBA en numerosos trabajos (33, 139, 158, 303). Nuestros resultados confirman la existencia de una fuerte asociación entre el trastorno ansioso-depresivo y el SBA. De todos los posi-

bles factores etiológicos analizados en nuestro estudio, éste fue el que mayor relación mostró con el síndrome.

Se han llevado a cabo muchos estudios controlados en pacientes SBA que destacan a la ansiedad y a la depresión como las alteraciones psicológicas más asociadas con este trastorno (72, 73, 103, 144, 151, 152, 163, 304). No obstante, cabe señalar que toda experiencia dolorosa se acompaña de alteraciones psicológicas y que el dolor suele asociarse a ansiedad y depresión (140).

En otros estudios (29, 136, 162) realizados en pacientes SBA encontraron asociación con la obsesión, la hipocondría, la cancerofobia y el neuroticismo, indicando que la ansiedad y la depresión no son los únicos problemas psicológicos que sufren estos pacientes. De todas formas, para poder calificar estas alteraciones como factor etiológico del SBA, sería necesario realizar estudios longitudinales que confirmaran esta hipótesis.

5.3.4 En relación a los factores asociados con el inicio del síndrome

Hoy en día se cree que el SBA es un trastorno de origen neuropático (5), y tanto si se reconocen factores desencadenantes del cuadro como si no se identifican, parece evidente que en esta enfermedad se produce una alteración neuropática irreversible que sería la responsable del mantenimiento de la sintomatología (5, 42, 54). Durante los últimos años, esta hipótesis se ha ido afianzando debido a los numerosos trabajos que han descrito mecanismos neuropáticos relacionados con la patofisiología del SBA (5, 54, 248).

Muchos de los pacientes con SBA asocian el inicio de la sintomatología con factores exter-

nos, como: antecedentes psicológicos traumáticos, procedimientos odontológicos como la inserción de prótesis o la ingesta de nuevos medicamentos (8, 24, 25, 55, 146). Nuestros resultados corroboran claramente esta interrelación. Tal es así, que tres cuartas partes de nuestros pacientes referían posibles factores responsables asociados al inicio del cuadro.

Las alteraciones emocionales fueron el factor relacionado con mayor frecuencia por nuestros pacientes, siendo referidas por una cuarta parte de ellos. En consonancia con estos datos, Lynge Pedersen y cols. (305) y Adamo y cols. (8), ya describieron que las alteraciones psicológicas traumáticas podrían actuar como desencadenantes del cuadro.

La realización de amplias rehabilitaciones oclusales fue el segundo factor que con más frecuencia se asoció al inicio del trastorno en nuestra muestra, siendo referido por la quinta parte de los pacientes. La mitad de ellos lo asociaron a la colocación de nuevas prótesis removibles, una cuarta parte a la colocación de prótesis sobre implantes y los restantes lo relacionaron con las rehabilitaciones dentosoportadas.

En numerosos trabajos se ha descrito que los pacientes asociaban el uso de prótesis removibles con la presencia de ardor oral (17, 24, 44, 74). Ali y cols. (74) y Svenson y Kaaber (24) describieron que el 46% y el 20% de sus pacientes con SBA respectivamente, asociaron estas dos situaciones clínicas. Los porcentajes que nos encontramos en nuestro trabajo son sustancialmente inferiores, probablemente porque el número de portadores de prótesis removible de estos estudios previos más antiguos fue mayor que el nuestro. De hecho en el trabajo realizado por Svensson y Kaaber (24) todos los pacientes eran portadores de este tipo de prótesis, lo que pudiera dar una explicación

coherente a las diferencias observadas.

Main y Basker (44), en su estudio diferenciaron un grupo de pacientes SBA portadores de prótesis removibles, en los que coincidió la colocación de la prótesis con el inicio de la sintomatología y otro grupo en los que no coincidió. Estos autores (44) observaron que en el grupo que refería coincidencia entre la colocación de la prótesis y la sintomatología, el 100% de las prótesis presentaban un mal diseño frente al 30% en el grupo no coincidente.

Aunque existan estudios (24, 44, 74) realizados en pacientes con SBA en relación con las prótesis removibles que portaban, no hemos encontrado trabajos que asociaran las prótesis fijas o las prótesis sobre implantes con la aparición del síndrome.

Estos datos sugieren que, en las ocasiones en las que el paciente asocia el comienzo de la sintomatología con el uso de una nueva prótesis, el clínico debería siempre evaluar si el diseño fue correcto, a pesar de que la relación de este procedimiento odontológico con la aparición del SBA no esta sustentada por los datos que conocemos.

En nuestro estudio, los procedimientos quirúrgicos orales fueron asociados por el paciente al inicio del SBA en un pequeño porcentaje de casos, aunque cabe destacar que el 33% lo asociaron con algún tipo de tratamiento odontológico, incluidos los procedimientos quirúrgicos referidos. En este contexto, se ha descrito que algunos tratamientos odontológicos como las extracciones, la colocación de implantes e incluso los tratamientos endodóncicos, podrían desencadenar un trauma sobre terminaciones periféricas del nervio trigémino y causar la aparición de dolores neuropáticos orofaciales (306-308).

Benoliel y cols. (246) describieron que tanto la

cirugía para la colocación de implantes como su carga con la colocación de prótesis, podrían generar una respuesta inflamatoria por presión, dando lugar a una neuropatía traumática secundaria. Según este razonamiento, determinados tratamientos prostodóncicos traumáticos podrían desarrollar dolor neuropático.

Balshi en el año 1989 (309) describió varios casos de dolor crónico que comenzaban inmediatamente después de la colocación de rehabilitaciones sobre implantes. Posteriormente Delcanho en 1995 (310), refirió el inicio de neuropatías traumáticas dolorosas asociadas a la colocación de prótesis sobre implantes. En nuestro trabajo, una parte de los pacientes también asociaron el inicio de la sintomatología dolorosa a la colocación de la prótesis sobre los implantes, de forma similar a lo que ocurría en las neuropatías traumáticas dolorosas.

Las neuropatías traumáticas y el SBA son procesos neuropáticos descritos de forma independiente por la IHS, aunque ambos dolores presentan características clínicas diferentes, en especial respecto a la localización topográfica, ya que el SBA casi siempre es bilateral (5, 255). A pesar de ello, en base a los resultados descritos, podríamos pensar que podrían compartir un mecanismo etiopatogénico común y que en algunos casos existe un antecedente traumático que podría condicionar su aparición.

Por todo ello, parece aconsejable como medida de prevención a la aparición del dolor neuropático, tratar de minimizar el daño generado por los tratamientos odontológicos. Estas indicaciones referidas a las neuropatías traumáticas quizás debieran hacerse extensivas a otros tipos de neuropatías como el SBA (306).

discusión

5.3.5 En relación a la menopausia

En numerosos trabajos se ha señalado que los cambios hormonales que se dan durante la perimenopausia pudieran ser un factor etiológico en el SBA (3, 5, 12, 19, 311). Así, Woda y cols. (104) han sugerido que durante la menopausia podría producirse una degeneración de las fibras nerviosas de la mucosa oral, que se acompañaría de subsecuentes alteraciones en las áreas cerebrales responsables de las sensaciones somáticas orales.

Aunque muchos trabajos describieron que durante la menopausia existe una mayor frecuencia de manifestaciones orales (98, 312), todavía hoy en día no contamos con estudios controlados que corroboren la asociación entre el SBA y la menopausia.

Tomando como referencia el periodo de tiempo descrito en nuestro trabajo como perimenopausia (101), solo en un 15,38% de las mujeres el cuadro debutó coincidiendo con este periodo de tiempo. En casi las $\frac{3}{4}$ partes de la muestra, el inicio de la enfermedad se produjo en la postmenopausia. Este dato ha sido corroborado por otros autores (34, 40, 313, 314) que refieren que la aparición del SBA se da en la postmenopausia. Por consiguiente, y aunque existan trabajos (5, 27, 100) que describen que el SBA se desarrolle más frecuentemente durante la peri y postmenopausia, en base a estos resultados consideramos que el tiempo de la postmenopausia determina mejor el debut de esta enfermedad. A pesar de ello, debemos tomar en consideración que en nuestra muestra el pico de frecuencia de aparición del SBA se situó en la perimenopausia, aunque el promedio de edad de aparición se localizó claramente en el periodo posmenopáusico.

Nuestros resultados mostraron también que la edad de aparición del síndrome fue simi-

lar en los hombres y las mujeres, apuntando a que el SBA podría asociarse a la edad y no a los cambios generados por la menopausia (5, 149). Bergdahl y Bergdahl (26) describieron que la media de edad de los hombres con SBA era 1,2 años mayor que la media de las mujeres. Sin embargo Grushka (30) refirió lo contrario, y en su estudio la media de edad de los hombres fue 7 años menor que la de las mujeres.

Aunque existen trabajos previos como el de Basker y cols. (27), Wardrop y cols. (102), Volpe y cols. (315) y Forabosco y cols. (47) describieron la existencia de una mejoría en la sintomatología del SBA tras tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas, no existen trabajos controlados que avalen esta presunción. En contrapartida, existen varios trabajos (27, 105), en los que no se obtuvo ninguna mejoría mediante el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes con SBA. En base a estos resultados, algunos autores (106, 107) se han mostrado contrarios a sugerir la administración de una terapia de sustitución en mujeres que presenten este síndrome.

Señalar que la IHS en su última reunión descartó el SBA secundario, argumentando que las últimas investigaciones lo definen como una entidad con alteraciones neuropáticas centrales y periféricas (13). A nuestro entender, puesto que la etiopatogenia de esta enfermedad todavía no está clara y se han descrito numerosas asociaciones con factores propuestos como causales, es necesario contar con más datos objetivos antes de poder descartar de una forma tan rotunda el SBA secundario.

En base a los estudios realizados sobre la etiología del SBA, incluido el nuestro, queda patente la necesidad de realizar más investigación mediante estudios longitudinales y análisis multivariante, sobre la etiología de este trastor-

no. Un mayor conocimiento sobre las causas y los mecanismos de esta enfermedad, puede facilitar su diagnóstico y permitir realizar un tratamiento más eficaz en estos pacientes.

5.4 Caracterización psicológica de los pacientes con SBA

5.4.1 Perfiles psicopatológicos en el SBA

El SBA es un trastorno que cursa con dolor crónico y, por tanto, suele presentar un mayor impacto emocional que el dolor agudo (169). Este hecho se ha puesto de manifiesto en numerosos trabajos que describen una gran afectación psicológica en los pacientes afectados de SBA (44, 72, 73).

En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes estaban diagnosticados de cuadros ansioso-depresivos. Estos resultados coinciden con los de trabajos previos que reportaron similares porcentajes de afectación en cuanto a la depresión y a la ansiedad (33, 73, 136, 143, 144, 147). En la mayoría de las publicaciones en las que se describió una caracterización psicopatológica de estos pacientes, destacaron la ansiedad y la depresión como las características definitorias del cuadro (73, 124, 133, 147, 160-163, 168, 304).

Uno de los motivos principales por el cual escogimos el SCL-90R fue poder analizar, de forma más precisa, los rasgos psicopatológicos de los pacientes SBA, en vez de restringirnos a la evaluación más habitual que suele referirse a la ansiedad y la depresión. Observamos que los pacientes SBA presentaban mayores puntuaciones en los perfiles de ansiedad y depresión, pero también en los de somatización, obsesión y psicoticismo.

En concordancia con estos resultados, tanto la somatización como la obsesión se habían asociado previamente con el SBA en trabajos realizados por otros autores (29, 136, 169, 303). Además, nuestros datos destacan la participación de la somatización, la obsesión y el psicoticismo en el perfil psicopatológico de estos pacientes, reforzando la idea de que es necesario efectuar un amplio estudio psicológico dentro del proceso diagnóstico del SBA.

Respecto a la asociación del psicoticismo y el SBA, sólo ha sido referenciado en un trabajo previo de Rojo y cols. (136). Los pacientes SBA de su muestra, que presentaban diagnóstico de depresión y enfermedades psiquiátricas, mostraron mayores puntuaciones en psicoticismo que la muestra control. Por el contrario, no se asoció de forma significativa en los pacientes sin diagnóstico previo de depresión ni enfermedades psiquiátricas. Nuestros resultados son los primeros que muestran una asociación estadísticamente significativa del psicoticismo con el SBA sin tener en cuenta otros diagnósticos psiquiátricos previos y apuntan hacia una frecuencia más alta que la descrita en relación con la presencia de trastornos psíquicos asociados al SBA.

Además de la caracterización de las dimensiones sintomáticas obtenida mediante el SCL-90-R, pudimos comprobar que los pacientes con SBA experimentaban mayor intensidad de sufrimiento psicósomático global que los controles. Si consideramos los valores de corte (0,57) del IGS empleados por Schauenberg y Strack en 1999, podríamos aseverar, que los pacientes con SBA presentan valores similares a una población disfuncional mientras que los controles se asemejaron a los valores descritos en la población sana (316).

Así mismo, tanto el IMSP como el TSP mostraron valores superiores en los pacientes SBA, indicando que estos pacientes presentaron su-

frimiento psicósomático de mayor amplitud y diversidad que los controles, y, además, muestran tendencia a maximizar las respuestas y a percibir una peor imagen de sí mismos que los controles (195).

De forma general, nuestros resultados muestran una amplia afectación de los perfiles psicopatológicos de los pacientes SBA acompañada de un elevado sufrimiento psicósomático. Por ello, resulta necesario no sólo efectuar una evaluación psicológica de los pacientes SBA sino también un control de la evolución de su estado psicológico.

5.4.2 Asociación de las características clínicas con los perfiles psicopatológicos

Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos autores (151, 169, 303, 311) que han estudiado la etiopatogenia del SBA apoyan la hipótesis de que las alteraciones psicológicas pueden contribuir a la aparición del SBA.

Numerosos trabajos indican una estrecha relación entre el dolor crónico y las alteraciones psicológicas. Aunque no se discute la existencia de esta relación, se mantiene el debate sobre si el dolor sería la causa de las alteraciones psicológicas, o bien la presencia de estas alteraciones psicológicas condicionaría la aparición del dolor (5, 151, 160, 161, 193).

Las alteraciones psicológicas presentes en los cuadros de dolor crónico tienen una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes, tal y como se ha referenciado para el SBA (151, 169, 193) y para otros cuadros de dolor crónico (164, 197, 304, 317, 318).

Al estudiar las características del dolor en la muestra de pacientes con SBA, mediante el

CDM y el CBD, encontramos que sólo la dimensión emocional y la evaluativa y la interferencia en la vida del paciente se asociaron con frecuencia a puntuaciones altas en ciertos perfiles psicopatológicos. Entre ellos, la depresión, la ansiedad y el psicoticismo fueron los que se asociaron con un mayor número de variables. Por el contrario, prácticamente no se correlacionaron los datos sensoriales, como la intensidad del dolor y la dimensión sensorial, con las alteraciones en los perfiles psicopatológicos, ya que únicamente encontramos una correlación entre el perfil somatización y la dimensión somatosensorial del dolor.

En este mismo sentido, Carlson y cols. (150) también enfatizaron en su estudio que las alteraciones en los perfiles psicopatológicos no se asociaron con la variable dimensión sensorial, pero sí con la dimensión afectivo-emocional. Sin embargo, cuando estos autores (150) enumeraron los perfiles asociados con la dimensión emocional, sólo hicieron referencia a la somatización y a la hostilidad. Por el contrario, como ya hemos comentado, en nuestro trabajo los perfiles más afectados fueron la ansiedad, la depresión y el psicoticismo y de forma menos evidente la obsesión y la ideación paranoide. En el trabajo previo de Carlson y cols. (150) utilizaron una muestra de pacientes mucho más pequeña y sin controles, por ello creemos que los resultados que aportamos son más relevantes que los de este estudio (150).

Por todo esto, debemos concluir que, aunque sepamos que la afectación emocional en el SBA se asocia a alteraciones de las dimensiones sintomáticas, por el momento no tenemos datos suficientes como para establecer un perfil psicológico definitorio de esta enfermedad.

En relación con las características clínicas del dolor, se ha descrito previamente que la intensidad se relaciona con la presencia de alteracio-

nes psicológicas (161, 319). Los resultados de nuestro trabajo contradicen esta hipótesis, ya que no encontramos ninguna correlación entre la intensidad del dolor y las alteraciones en los perfiles psicopatológicos. De hecho, de entre las características clínicas estudiadas, sólo la duración de la enfermedad y la extensión del cuadro presentaron una correlación significativa con la depresión y en menor medida con la somatización, el psicoticismo y la ideación paranoide. En este mismo sentido Bergdahl y Bergdahl (26) y Komiyama y cols. (169) no encontraron relación entre la intensidad del dolor y las alteraciones psicológicas, aunque en sus trabajos utilizaron cuestionarios que no cubrían todos los perfiles psicopatológicos y hacían referencia expresa a la ansiedad, depresión y somatización.

Debemos señalar la novedad de estos resultados ya que, aunque este mismo tipo de análisis había sido utilizado en otros cuadros de dolor, no hemos encontrado antecedentes de su empleo en el SBA (198, 303, 320, 321). Nuestro estudio ha sido pionero en analizar de una forma tentativa las hipótesis entre las posibles asociaciones entre las alteraciones psicológicas y el dolor crónico del SBA. Se estudiaron las interrelaciones para valorar si el dolor crónico era el que contribuía a las alteraciones psicológicas (151, 160, 161, 193) o, si por el contrario, el presentar determinadas alteraciones psicológicas podría determinar la aparición del SBA (151, 168, 303).

Al analizar cómo las características del dolor crónico motivan una mayor puntuación en los perfiles psicopatológicos, encontramos que una mayor afectación de la dimensión emocional y la interferencia en la vida del paciente contribuían a la presencia de obsesión, depresión y psicoticismo, y la dimensión emocional además contribuiría en la presencia de ansiedad. En concordancia con los resultados descritos anteriormente, observamos que tanto

la duración del trastorno como una elevada puntuación en la dimensión sensorial del dolor contribuyen a una mayor expresión sintomática en la dimensión somatización.

De la misma manera, al estudiar cómo unas mayores puntuaciones en los perfiles psicopatológicos pueden contribuir a la aparición de características del dolor, observamos que la depresión, la ansiedad y el psicoticismo participarían en una mayor afectación de la dimensión emocional y además el psicoticismo contribuiría a una mayor interferencia del dolor. Una vez más, los resultados obtenidos en nuestro trabajo parecen indicar un papel muy relevante del psicoticismo en los pacientes con SBA.

Cabe destacar que, en este segundo análisis estadístico, el número de asociaciones fue mucho menor que cuando se realizó el análisis de forma inversa. Estos resultados parecen indicar que el dolor contribuye de forma más evidente a la alteración de los perfiles psicopatológicos que estos a determinar las características del dolor.

Estos resultados nos obligan a replantearnos la metodología que habitualmente utilizamos para efectuar una valoración psicológica de los pacientes SBA, ya que con mucha frecuencia se restringe a la simple valoración de la ansiedad y la depresión.

Aunque sea difícil establecer el orden cronológico y la causalidad en este tipo de trabajos transversales, parece evidente que existe una asociación destacada entre determinados perfiles como la ansiedad, la depresión y el psicoticismo y la afectación de la dimensión emocional y la interferencia que genera el dolor.

5.4.3 Características psicopatológicas y comorbilidad del SBA con otros cuadros de dolor

Otro resultado de nuestro trabajo mostró que existía una afectación psicológica mayor en aquellos casos en los que existían dolores regionales, como cefaleas o dolor craneocervical, o sistémicos, como la fibromialgia, que en los pacientes que referían únicamente estomatodinia.

En este sentido, observamos una afectación mayor de todas las dimensiones sintomáticas estudiadas (somatización, ansiedad, depresión, obsesión y psicoticismo) y también de los índices generales (IGS, IMSP y TSP) en presencia de dolores más extensos.

Previamente, Yap y cols. (164), en su estudio sobre trastornos témporo-mandibulares, ya señalaron que el número de condiciones dolorosas no específicas podía ser un factor predictivo de la disfunción psicosocial. Extrapolando esta hipótesis a nuestros resultados, podríamos decir que la extensión del dolor, más allá del dolor producido en el SBA, es un factor contribuyente que afectaría tanto a los perfiles psicopatológicos como al sufrimiento psicósomático global, acompañándose de una mayor amplitud y diversidad psicopatológica y también de una tendencia a maximizar las respuestas, mostrando una mayor intensidad sintomática.

La comorbilidad con otros tipos de dolores crónicos podría agravar la alteración psicopatológica en los pacientes con SBA, ya que encontramos un mayor número de perfiles psicopatológicos afectados y con puntuaciones más altas. Por el contrario, cuando valoramos los cuadros de SBA con una manifestación en la región oral más extensa, sólo evidenciamos niveles más elevados en las dimensiones de depresión y psicoticismo.

Estos datos deberán ser corroborados por estudios posteriores, ya que nuestros resultados tienen la limitación de que la muestra de cada

grupo fue reducida. Esta valoración reviste una especial importancia de cara a planificar el tratamiento psicológico de los pacientes SBA, ya que este aspecto terapéutico ha sido reiteradamente recomendado por diferentes autores (130, 135, 138, 167, 223).

En la misma línea, otros investigadores han referenciado que la falta de identificación de las alteraciones psicológicas y el tratamiento de las mismas, puede ser la causa de una menor respuesta al tratamiento (138, 175), propuesta con la que estamos completamente de acuerdo a la vista de nuestros resultados.

conclusiones

conclusiones

1. La gran mayoría de los pacientes diagnosticados de SBA presentaron otros síntomas además de la estomatodinia, que debutaron casi siempre al mismo tiempo, y mostraron un alto grado de asociación entre ellos.
2. Otros síntomas presentes en el SBA como la xerostomía, las alteraciones gustativas u otras alteraciones sensoriales, deberían ser incluidos en los criterios diagnósticos de este síndrome.
3. La intensidad y la interferencia generadas por el dolor fueron mayores en los pacientes que presentaron una extensión más amplia y un mayor número de horas de dolor al día. El número de síntomas presentes se asoció a la interferencia, y ninguna de las características clínicas estudiadas tuvo relación con el tiempo de evolución del síndrome.
4. Una mayoría de los pacientes con SBA presentaron xerostomía, que se incrementaba con la edad y la presencia de hiposialia, aunque no con la ingesta de fármacos. La intensidad de la xerostomía estuvo relacionada con la intensidad y la interferencia del dolor.
5. A pesar de tratarse de una enfermedad con una gran prevalencia en las mujeres, no encontramos diferencias en relación a la edad de aparición entre los hombres y las mujeres. Tampoco se relacionó de forma evidente el inicio del cuadro sintomático con la menopausia.
6. Hemos encontrado asociación entre la presencia del SBA y padecer un trastorno ansioso-depresivo, hipotiroidismo, reflujo gastroesofágico y/o hernia de hiato y referir apretamiento lingual o bruxismo.
7. No hemos reconocido relación entre padecer el SBA y portar prótesis removibles mal adaptadas, presentar infección por *Candida*, mostrar un elevado número de papilas fungiformes, padecer diabetes mellitus y tomar fármacos antihipertensivos tipo IECA.
8. El 75% de los pacientes con SBA asociaron el inicio de los síntomas con factores coincidentes como situaciones psicoemocionales traumáticas y la realización de grandes rehabilitaciones bucodentales.
9. Los pacientes con SBA mostraron unos perfiles más elevados de somatización, obsesión, depresión, ansiedad y psicoticismo, presentando mayor sufrimiento psicósomático que la muestra control.
10. De las tres dimensiones del dolor, sólo la afectivo-emocional se relacionó con perfiles más elevados de obsesión, depresión y psicoticismo en los pacientes con SBA. A su vez, los perfiles más altos de ansiedad, depresión y psicoticismo contribuyeron a originar una mayor afectación de la dimensión afectivo-emocional.
11. De entre todos los perfiles psicósomáticos analizados, sólo el psicoticismo contribuyó a generar una mayor interferencia en los pacientes diagnosticados de SBA.
12. Los pacientes con SBA, que además padecían otros cuadros dolorosos regionales o sistémicos, presentaron mayores niveles de somatización, obsesión, depresión, ansiedad y psicoticismo y un mayor sufrimiento psicósomático.

biblioteca

1. Jerlang BB. Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia—a preliminary study. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(6):249-53.
2. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1):S21-5.
3. Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(7):842-53.
4. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc.* 1993;124(10):115-21.
5. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):275-91.
6. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Leuci S, Lo Muzio L. The diagnosis of burning mouth syndrome represents a challenge for clinicians. *J Orofac Pain.* 2005;19(2):168-73.
7. Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain.* 1993;9(3):207-15.
8. Adamo D, Celentano A, Ruoppo E, Cuccinello C, Pecoraro G, Aria M, et al. The Relationship Between Sociodemographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. *Pain Med.* 2015;16(11):2171-9.
9. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):e562-8.

10. Fortuna G, Di Lorenzo M, Pollio A. Complex oral sensitivity disorder: a reappraisal of current classification of burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2013;19(7):730-2.
11. Coculescu EC, Tovar S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *J Med Life.* 2014;7(3):305-9.
12. Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol.* 2007;56(6):327-40.
13. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629-808.
14. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 (Suppl 1):9-160.
15. Hakeberg M, Berggren U, Hägglin C, Ahlqwist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci.* 1997;105(6):539-43.
16. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: orofacial pain. *Br Dent J.* 1989;167(11):384-9.
17. Tourne LP, Friction JR. Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(2):158-67.
18. Tammiala-Salonen T, Hiidenkari T, Parvonen T. Burning mouth in a Finnish adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(2):67-71.
19. Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain.* 1995;62(3):253-7.
20. Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features. *J Orofac Pain.* 1999;13(3):172-84.
21. van der Waal I. *The Burning Mouth Syndrome.* Copenhagen, Denmark: Munksgaard; 1990. 94 p.
22. Grushka M, Sessle B. Taste dysfunction in burning mouth syndrome. *Gerodontology.* 1988;4(5):256-8.
23. Ambaldhage VK, Puttabuddi JH, Nunsavath PN. Burning mouth syndrome: An update. *Indian J Pain.* 2015; 29(1):2-8
24. Svensson P, Kaaber S. General health factors and denture function in patients with burning mouth syndrome and matched control subjects. *J Oral Rehabil.* 1995;22(12):887-95.
25. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):24-8.
26. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med.* 1999;28(8):350-4.
27. Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J.* 1978;145(1):9-16.
28. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J.* 1988;296(6631):1243-6.
29. 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;63(6):664-8.
30. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(1):30-6.

31. Minor JS, Epstein JB. Burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):205-19.
32. Vellappally S. Burning Mouth Syndrome: A Review of the Etiopathologic Factors and Management. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(2):171-6.
33. Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(2):171-4.
34. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning Mouth Syndrome: update. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(2):418-24.
35. Savage NW, Boras VV, Barker K. Burning mouth syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol.* 2006;47(2):77-81.
36. Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.* 1991;35(1):171-84.
37. Locker D, Grushka M. Prevalence of oral and facial pain and discomfort: preliminary results of a mail survey. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(3):169-72.
38. Riley JL, Gilbert GH. Orofacial pain symptoms: an interaction between age and sex. *Pain.* 2001;90(3):245-56.
39. Bergdahl J, Anneroth G. Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *J Oral Pathol Med.* 1993;22(10):433-8.
40. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MD. The prevalence of burning mouth syndrome: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1654-6.
41. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):665-72.
42. Jääskeläinen S, Rinne J, Forssell H, Tenovu O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain.* 2001;90(3):257-60.
43. Cibirka RM, Nelson SK, Lefebvre CA. Burning mouth syndrome: a review of etiologies. *J Prosthet Dent.* 1997;78(1):93-7.
44. Main DM, Basker RM. Patients complaining of a burning mouth. Further experience in clinical assessment and management. *Br Dent J.* 1983;154(7):206-11.
45. Lamey PJ, Hammond A, Allam BF, McIntosh WB. Vitamin status of patients with burning mouth syndrome and the response to replacement therapy. *Br Dent J.* 1986;160(3):81-4.
46. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(2):192-5.
47. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(5):570-4.
48. 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;103 Suppl:S39.e1-13.
49. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005;115(3):332-7.

50. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuori O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73(3):455-60.
51. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuori O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1-2):41-7.
52. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 1989;167(6):197-200.
53. Gao S, Wang Y, Wang Z. Assessment of trigeminal somatosensory evoked potentials in burning mouth syndrome. *Chin J Dent Res*. 2000;3(1):40-6.
54. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):71-7.
55. Grushka M, Bartoshuk L. Burning mouth syndrome and oral dysesthesias. *Can J Diag*. 2000; June:99-109.
56. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, Popp M, Marthol H, Neundörfer B, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001;90(3):281-6.
57. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses*. 2005;30 Suppl 1:i218-9.
58. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(5):628-33.
59. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag*. 2003;8(3):133-5.
60. Femiano F. Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol*. 2004;53(9):471-8.
61. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006;63:278-87.
62. Lehman CD, Bartoshuk LM, Catalanotto FC, Kveton JF, Lowlicht RA. Effect of anesthesia of the chorda tympani nerve on taste perception in humans. *Physiol Behav*. 1995;57(5):943-51.
63. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain*. 2010;149(1):27-32.
64. Puhakka A, Forssell H, Soynilä S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. *Oral Dis*. 2016;22(4):338-44.
65. Albuquerque RJ, 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;122(3):223-34.
66. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci*. 2007;14(9):864-71.
67. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003;101(1-2):149-54.
68. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):13-20.

- 69.** Evinger C, Basso MA, Manning KA, Sibony PA, Pellegrini JJ, Horn AK. A role for the basal ganglia in nicotinic modulation of the blink reflex. *Exp Brain Res.* 1993;92(3):507-15.
- 70.** Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56(2):161-8.
- 71.** Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *J Pain.* 2005;6(9):581-7.
- 72.** Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):466-71.
- 73.** Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(7):289-92.
- 74.** Ali A, Bates JF, Reynolds AJ, Walker DM. The burning mouth sensation related to the wearing of acrylic dentures: an investigation. *Br Dent J.* 1986;161(12):444-7.
- 75.** Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Burning mouth syndrome: a review of 98 cases. *J Oral Med.* 1987;42(1):7-9.
- 76.** Zegarelli DJ. Burning mouth: an analysis of 57 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(1):34-8.
- 77.** Chen Q, Samaranayake LP. Growth of the fungal pathogen *Candida* in parotid saliva of patients with burning mouth syndrome. *Microbios.* 2000;102(401):45-52.
- 78.** Kaaber S, Thulin H, Nielsen E. Skin sensitivity to denture base materials in the burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis.* 1979;5(2):90-6.
- 79.** Aguirre Urizar JM. Oral candidiasis. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19(1):17-21.
- 80.** Samaranayake LP, Lamb AB, Lamey PJ, MacFarlane TW. Oral carriage of *Candida* species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(4):233-5.
- 81.** Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(1):91-8.
- 82.** Shimizu C, Kuriyama T, Williams DW, Karasawa T, Inoue K, Nakagawa K, et al. Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(4):445-51.
- 83.** Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):615-20.
- 84.** Fox A. Six in ten "tasteblind" to bitter chemical. *Sci News Lett;* 1931. p. 249.
- 85.** Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav.* 1994;56(6):1165-71.
- 86.** Formaker BK, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chem Senses.* 2000;25(5):575-81.
- 87.** Lundy FT, Al-Hashimi I, Rees TD, Lamey PJ. Evaluation of major parotid glycoproteins in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(2):252-8.
- 88.** Nagler RM, Hershkovich O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *J Pain.* 2004;5(1):56-63.

- 89.** Grushka M. Burning mouth syndrome: pain disorder remains difficult to treat. *Ont Dent.* 1987;64(2):26-30.
- 90.** Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(1):59-66.
- 91.** Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pi-farrè C, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, López-López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(4):301-8.
- 92.** Gall-Troselj K, Mravak-Stipeti M, Jurak I, Ragland WL, Paveli J. *Helicobacter pylori* colonization of tongue mucosa—increased incidence in atrophic glossitis and burning mouth syndrome (BMS). *J Oral Pathol Med.* 2001;30(9):560-3.
- 93.** Katz J, Benoliel R, Leviner E. Burning mouth sensation associated with fusospirochetal infection in edentulous patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62(2):152-4.
- 94.** van Loon LA, Bos JD, Davidson CL. Clinical evaluation of fifty-six patients referred with symptoms tentatively related to allergic contact stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(5):572-5.
- 95.** Marbach JJ. Medically unexplained chronic orofacial pain. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome, orofacial phantom pain, burning mouth syndrome, and trigeminal neuralgia. *Med Clin North Am.* 1999;83(3):691-710.
- 96.** Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Cuccurullo L, et al. Burning mouth syndrome and burning mouth in hypothyroidism: proposal for a diagnostic and therapeutic protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(1):e22-7.
- 97.** Felice F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Crispian S. Burning Mouth Syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11: E22-5.
- 98.** Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral.* 2002;7(1):26-30, 1-5.
- 99.** Maresky LS, Gird I, van der Bijl P. Burning mouth syndrome: a selective review. *Ann Dent.* 1993;52(1):21-5.
- 100.** Zachariasen RD. Oral manifestations of menopause. *Compendium.* 1993;14(12):1584-91.
- 101.** Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(9):843-8.
- 102.** Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(5):535-40.
- 103.** Marques Soares M. Estudio clínico de pacientes con síndrome de boca ardiente: xerostomía, flujo salival, medicamentos, ansiedad y depresión. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2002.
- 104.** Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 2009;23(3):202-10.
- 105.** Vaidya R. Burning mouth syndrome at menopause: Elusive etiology. *J Midlife Health.* 2012;3(1):3-4.
- 106.** Ferguson MM, Carter J, Boyle P, Hart DM, Lindsay R. Oral complaints related to climacteric symptoms in oöphorectomized women. *J R Soc Med.* 1981;74(7):492-8.

- 107.** Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH. Oral symptoms at menopause—the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(3):276-80.
- 108.** Netto FO, Diniz IM, Grossmann SM, de Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig.* 2011;15(4):571-5.
- 109.** Becker S, Schmidt C, Berghaus A, Tschiesner U, Olzowy B, Reichel O. Does laryngopharyngeal reflux cause intraoral burning sensations? A preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(9):1375-81.
- 110.** Brody HA, Prendergast JJ, Silverman S. The relationship between oral symptoms, insulin release, and glucose intolerance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1971;31(6):777-82.
- 111.** Lamey PJ, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med.* 1994;23(5):216-9.
- 112.** Mott AE, Grushka M, Sessle BJ. Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.* 1993;37(1):33-71.
- 113.** Lamey PJ. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin.* 1996;14(2):339-54.
- 114.** Chinn H, Brody H, Silverman S. Glucose tolerance in patients with oral symptoms. 1965;2(4):261-9.
- 115.** Savino LB, Haushalter NM. Lisinopril-induced “scalded mouth syndrome”. *Ann Pharmacother.* 1992;26(11):1381-2.
- 116.** Brown RS, Krakow AM, Douglas T, Choksi SK. “Scalded mouth syndrome” caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(6):665-7.
- 117.** Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(6):641-9.
- 118.** Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(3):E167-70.
- 119.** Levenson JL. Burning mouth syndrome as a side effect of SSRIs. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(3):336-7.
- 120.** Culhane NS, Hodle AD. Burning mouth syndrome after taking clonazepam. *Ann Pharmacother.* 2001;35(7-8):874-6.
- 121.** 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.
- 122.** Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain.* 2004;108(1-2):51-7.
- 123.** Mínguez Serra MP, Salort Llorca C, Silvestre Donat FJ. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(4):E299-304.

- 124.** Hugoson A, Thorstensson B. Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand.* 1991;49(6):367-75.
- 125.** Dutrée-Meulenberg RO, Kozel MM, van Joost T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):935-40.
- 126.** Vucicevic-Boras V, Topic B, Cekic-Arambasin A, Zadro R, Stavljenic-Rukavina A. Lack of association between burning mouth syndrome and hematinic deficiencies. *Eur J Med Res.* 2001;6(9):409-12.
- 127.** Faccini JM. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency. *Br J Oral Surg.* 1968;6(2):137-40.
- 128.** Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(10):468-70.
- 129.** Bao ZX, Yang XW, Shi J, Liu LX. Serum zinc levels in 368 patients with oral mucosal diseases: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):e335-40.
- 130.** Bergdahl BJ, Anneroth G, Anneroth I. Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res.* 1994;102(5):299-305.
- 131.** Osaki T, Ueta E, Arisawa K, Kitamura Y, Matsugi N. The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia. *Am J Med Sci.* 1999;318(5):324-9.
- 132.** Nagel MA, Gilden D. Burning mouth syndrome associated with varicella zoster virus. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-215953.
- 133.** Hammarén M, Hugoson A. Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent J.* 1989;13(3):77-88.
- 134.** Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(2):255-71.
- 135.** Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):213-5.
- 136.** Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(3):312-6.
- 137.** Grinspan D, Fernández Blanco G, Allevalo MA, Stengel FM. Burning mouth syndrome. *Int J Dermatol.* 1995;34(7):483-7.
- 138.** Humphris GM, Longman LP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a report of two cases. *Br Dent J.* 1996;181(6):204-8.
- 139.** Pokupec-Gruden JS, Ceki -Arambasin A, Gruden V. Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol.* 2000;24 Suppl 1:119-26.
- 140.** Peñarrocha M. Dolor orofacial: etiología, diagnóstico, tratamiento. Barcelona: Masson; 1997. 395 p.
- 141.** Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(3):308-11.

- 142.** Muzyka BC, De Rossi SS. A review of burning mouth syndrome. *Cutis*. 1999;64(1):29-35.
- 143.** Lamey PJ, Lamb AB. The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(4):390-2.
- 144.** Somacarrera M, Pinos H, Hernández G, Lucas M. Síndrome de boca ardiente. Aspectos clínicos y perfil psicológico asociado. 1998;14(5):299-306.
- 145.** Zilli C, Brooke RI, Lau CL, Merskey H. Screening for psychiatric illness in patients with oral dysesthesia by means of the General Health Questionnaire—twenty-eight item version (GHQ-28) and the Irritability, Depression and Anxiety Scale (IDA). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(4):384-9.
- 146.** Eli I, Kleinhauz M, Baht R, Littner M. Antecedents of burning mouth syndrome (glossodynia)—recent life events vs. psychopathologic aspects. *J Dent Res*. 1994;73(2):567-72.
- 147.** Lamey PJ, Freeman R, Eddie SA, Pankhurst C, Rees T. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(1):48-54.
- 148.** Cavalcanti DR, Birman EG, Migliari DA, da Silveira FR. Burning mouth syndrome: clinical profile of Brazilian patients and oral carriage of *Candida* species. *Braz Dent J*. 2007;18(4):341-5.
- 149.** Pedersen J, Reddy H, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. Cold and heat pain assessment of the human oesophagus after experimental sensitisation with acid. *Pain*. 2004;110(1-2):393-9.
- 150.** Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain*. 2000;14(1):59-64.
- 151.** Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain*. 1987;28(2):155-67.
- 152.** Davies SJ, 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 Odontol Scand*. 2016;74(2):155-60.
- 153.** Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res*. 2000;79(9):1652-8.
- 154.** Glick D, Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R. Relation between idiopathic glossodynia and salivary flow rate and content. *Int J Oral Surg*. 1976;5(4):161-5.
- 155.** Niedermeier W, Huber M, Fischer D, Beier K, Müller N, Schuler R, et al. Significance of saliva for the denture-wearing population. *Gerodontology*. 2000;17(2):104-18.
- 156.** Bergdahl M, Bergdahl J, Johansson I. Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med*. 1997;26(10):448-50.
- 157.** Eguia Del Valle A, Aguirre-Urizar JM, Martinez-Conde R, Echebarria-Goikouria MA, Sagasta-Pujana O. Burning mouth syndrome in the Basque Country: a preliminary study of 30 cases. *Med Oral*. 2003;8(2):84-90.

- 158.** Nicholson M, Wilkinson G, Field E, Longman L, Fitzgerald B. A pilot study: stability of psychiatric diagnoses over 6 months in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2000;49(1):1-2.
- 159.** Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med.* 1998;60(3):378-85.
- 160.** Merigo E, Manfredi M, Zanetti MR, Miazza D, Pedrazzi G, Vescovi P. Burning mouth syndrome and personality profiles. *Minerva Stomatol.* 2007;56(4):159-67.
- 161.** Buljan D, Savić I, Karlović D. Correlation between anxiety, depression and burning mouth syndrome. *Acta Clin Croat.* 2008;47(4):211-6.
- 162.** Ducasse D, Courtet P, Olie E. Burning mouth syndrome: current clinical, physiopathologic, and therapeutic data. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(5):380-90.
- 163.** 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(4):460-5.
- 164.** Yap AU, Chua EK, Dworkin SF, Tan HH, Tan KB. Multiple pains and psychosocial functioning/psychologic distress in TMD patients. *Int J Prosthodont.* 2002;15(5):461-6.
- 165.** von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain.* 1990;40(3):279-91.
- 166.** Melzack R. Neurophysiological basis of pain measurement. En: Krujer L, Liebeskind (editors). *Advances in pain research and therapy* ed. New York: Raven Press; 1984. p. 323-39.
- 167.** Blumer D, Heilbronn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain-prone disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(7):381-406.
- 168.** Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, Lida T, Obara R, Shinoda M, et al. Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci.* 2013;55(1):17-22.
- 169.** Komiyama O, Obara R, Uchida T, Nishimura H, Lida T, Okubo M, et al. Pain intensity and psychosocial characteristics of patients with burning mouth syndrome and trigeminal neuralgia. *J Oral Sci.* 2012;54(4):321-7.
- 170.** Demange C, Husson C, Poi-Vet D, Escande JP. Burning mouth syndrome and depression. A psychoanalytic approach. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1996;97(4):244-52.
- 171.** Trikkas G, Nikolatou O, Samara C, Bazopoulou-Kyrkanidou E, Rabavilas AD, Christodoulou GN. Glossodynia: personality characteristics and psychopathology. *Psychother Psychosom.* 1996;65(3):163-8.
- 172.** Souza FT, Santos TP, Bernardes VF, Teixeira AL, Kümmer AM, Silva TA, et al. The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:57. doi:10.1186/1477-7525-9-57.

- 173.** Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI, Cuadrado-Pérez ML, Guerrero Peral AL, Porta-Etessam J. Burning mouth syndrome: Clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Neurologia*. 2016.
- 174.** López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(3):363-5.
- 175.** Serrano-Atero M, Caballero J, Cañas A, Garcia-Saura L, Serrano-Álvarez C, Prietao J. Valoración del dolor (I). 2002;9:94-108.
- 176.** Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210.
- 177.** Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(2):52-9.
- 178.** Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(9):592-6.
- 179.** Kalyadina SA, Ionova TI, Ivanova MO, Uspenskaya OS, Kishitovich AV, Mendoza TR, et al. Russian Brief Pain Inventory: validation and application in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(1):95-102.
- 180.** Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain*. 2004;20(5):309-18.
- 181.** Mendoza T, Mayne T, Rublee D, Cleeland C. Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *Eur J Pain*. 2006;10(4):353-61.
- 182.** Osborne TL, Raichle KA, Jensen MP, Ehde DM, Kraft G. The reliability and validity of pain interference measures in persons with multiple sclerosis. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(3):217-29.
- 183.** Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP, Cardenas D. The reliability and validity of pain interference measures in persons with spinal cord injury. *J Pain*. 2006;7(3):179-86.
- 184.** Poulos AR, Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum*. 2001;28(7):1163-71.
- 185.** Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology*. 1971;34(1):50-9.
- 186.** Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.
- 187.** Ruiz López R, Pagerols M, Ferrer I. The Spanish pain questionnaire. 1990(5):304S.
- 188.** Lázaro C, Caseras X, Baños JE, Neuralgia CGftSoP. Postherpetic neuralgia: a descriptive analysis of patients seen in pain clinics. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(4):315-20.

- 189.** Escalante A, Lichtenstein MJ, Ríos N, Hazuda HP. Measuring chronic rheumatic pain in Mexican Americans: cross-cultural adaptation of the McGill Pain Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1389-99.
- 190.** Albrecht R, Löwe B, A Brünahl C, Riegel B. Chronic Pelvic Pain Syndrome and Personality - Association of Somatic Symptoms and Psychic Structure. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2015;65(11):418-25.
- 191.** Taheri A, Farbood A, Heshmat R, Samadi A, Khashayar P, Qorbani M, et al. The effect of transdermal nitroglycerin on pain control in diabetic patients with peripheral neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14:86. doi:10.1186/540200-015-0217-3.
- 192.** Tarasidis GS, DeConde AS, Mace JC, Ashby S, Smith TL, Orlandi RR, et al. Cognitive dysfunction associated with pain and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(11):1004-9.
- 193.** Mendak-Ziółko M, Konopka T, Bogucki ZA. Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(3):325-32.
- 194.** Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale—preliminary report. *Psychopharmacol Bull.* 1973;9(1):13-28.
- 195.** González de Rivera J, De Las Cuevas C, Rodríguez-Abuín M, Rodríguez-Pulido F. El cuestionario de 90 síntomas (adaptación española del SCL_90R de L.R. Derogatis). Madrid: TEA; 2002.
- 196.** Porto F, de Leeuw R, Evans DR, Carlson CR, Yepes JF, Branscum A, et al. Differences in psychosocial functioning and sleep quality between idiopathic continuous orofacial neuropathic pain patients and chronic masticatory muscle pain patients. *J Orofac Pain.* 2011;25(2):117-24.
- 197.** Xu WH, Guo CB, Wu RG, Ma XC. Investigation of the psychological status of 162 female TMD patients with different chronic pain severity. *Chin J Dent Res.* 2011;14(1):53-7.
- 198.** Sherman JJ, Barach R, Whitcomb KK, Haley J, Martin MD. Pain and pain-related interference associated with recurrent aphthous ulcers. *J Orofac Pain.* 2007;21(2):99-106.
- 199.** De Leeuw R, Bertoli E, Schmidt JE, Carlson CR. Prevalence of traumatic stressors in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(1):42-50.
- 200.** Bertoli E, de Leeuw R, Schmidt JE, Okeison JP, Carlson CR. Prevalence and impact of post-traumatic stress disorder symptoms in patients with masticatory muscle or temporomandibular joint pain: differences and similarities. *J Orofac Pain.* 2007;21(2):107-19.
- 201.** Perno M. Burning mouth syndrome. *J Dent Hyg.* 2001;75(3):245-52.
- 202.** Brailo V, Firić M, Vučićević Boras V, Andabak Rogulj A, Krstevski I, Alajbeg I. Impact of reassurance on pain perception in patients with primary burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2016;22(6):512-6.

- 203.** Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2016;86:39-46.doi:10.1016/j.psychoes.2016.05.001
- 204.** de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares AC, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(4):281-7.
- 205.** Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2010;49(1):19-29.
- 206.** Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813-6.
- 207.** Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(8):611-6.
- 208.** Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(2):111-4.
- 209.** Lee YS, Kho HS, Kim YK, Chung SC. Influence of topical capsaicin on facial sensitivity in response to experimental pain. *J Oral Rehabil.* 2007;34(1):9-14.
- 210.** Vidal M, Calderón E, Roman D, Pérez-Bustamante F, Torres L. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. 2004;11(5):306-18.
- 211.** Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):e1-4.
- 212.** Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y, et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009 Nov 25;4:22. doi:10.1186/1749-7221-4-22.
- 213.** Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis.* 2000;6(5):274-7.
- 214.** Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol.* 2002;51(9):405-9.
- 215.** Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(5):267-9.
- 216.** Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2009;13(5):492-6.

- 217.** López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil.* 2009;36(1):52-7.
- 218.** Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(3):254-61.
- 219.** López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(5):e635-40.
- 220.** Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral.* 2004;9(1):8-13.
- 221.** Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain.* 1999;13(2):83-8.
- 222.** Bogetto F, Bonatto Revello R, Ferro G, Maina G, Ravizza L. Psychopharmacological treatment of Burning Mouth Syndrome (BMS). A study on a sample of 121 patients. 1999;40(1).
- 223.** Eccleston C, Hearn L, Williams AC. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD011259.
- 224.** Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, Rodrigues dos Santos RM. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2009;67(5):443-8.
- 225.** Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25(1):CD002779.
- 226.** Danhauer SC, Miller CS, Rhodus NL, Carlson CR. Impact of criteria-based diagnosis of burning mouth syndrome on treatment outcome. *J Orofac Pain.* 2002;16(4):305-11.
- 227.** Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):535-43.
- 228.** Lázaro C, Bosch F, Torrubia R, Baños J. The development of a spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. 1994;10(2):145-51.
- 229.** Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. *Candida albicans*, staphylococcus aureus and streptococcus mutans colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10 Suppl 1:E27-39.
- 230.** Eraso E, Moragues MD, Villar-Vidal M, Sahand IH, González-Gómez N, Pontón J, et al. Evaluation of the new chromogenic medium *Candida* ID 2 for isolation and identification of *Candida albicans* and other medically important *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3340-5.
- 231.** Shahbake M, Hutchinson I, Laing DG, Jinks AL. Rapid quantitative assessment of fungiform papillae density in the human tongue. *Brain Res.* 2005;1052(2):196-201.

- 232.** Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, Lanier SL, Duffy VB. Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiol Behav.* 2006;87(2):304-13.
- 233.** Harriss H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea. *Ann Eugen.* 1949;15(1):24-31.
- 234.** Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res.* 1994;73(8):1416-20.
- 235.** Brailo V, Vuéiaeeviae-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda J, Aeurkoviae M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(3):E252-5.
- 236.** Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
- 237.** Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Pers Disord.* 2005;19(1):84-93.
- 238.** Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Burning mouth syndrome: correlation of treatment to clinical variables of the disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):e890-4.
- 239.** Rouleau TS, Shychuk AJ, Kayastha J, Lockhart PB, Nussbaum ML, Brennan MT. A retrospective, cohort study of the prevalence and risk factors of oral burning in patients with dry mouth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(6):720-5.
- 240.** Maresky LS, van der Bijl P, Gird I. Burning mouth syndrome. Evaluation of multiple variables among 85 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(3):303-7.
- 241.** Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(9):649-55.
- 242.** de Tommaso M, Lavolpe V, Di Venere D, Corsalini M, Vecchio E, Favia G, et al. A case of unilateral burning mouth syndrome of neuropathic origin. *Headache.* 2011;51(3):441-4.
- 243.** Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil.* 2015;42(4):300-22.
- 244.** Mignogna MD, Pollio A, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, et al. Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. *J Orofac Pain.* 2011;25(2):131-40.
- 245.** Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain in the elderly: current and future prospects. *Drugs Aging.* 2014;31(12):853-62.
- 246.** Benoliel R, Kahn J, Eliav E. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Dis.* 2012;18(4):317-32.
- 247.** Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR, et al. Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study. *J Orofac Pain.* 2012;26(2):117-25.

- 248.** Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis.* 2015;21(8):937-48.
- 249.** Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol.* 2015;60(10):457-63.
- 250.** Klasser GD, Epstein JB. Oral burning and burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(12):1317-9.
- 251.** Lopez-Jornet P, Molino Pagan D, Andujar Mateos P, Rodriguez Agudo C, Pons-Fuster A. Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):490-5.
- 252.** Ni Riordain R, Moloney E, O'Sullivan K, McCreary C. Burning mouth syndrome and oral health-related quality of life: is there a change over time? *Oral Dis.* 2010;16(7):643-7.
- 253.** John MT, Reissmann DR, Schierz O, Wasell RW. Oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2007;21(1):46-54.
- 254.** Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed. ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006. 295-308 p.
- 255.** Sharav Y, Benoliel R. Orofacial pain and headache. Edinburgh: Mosby; 2008. 274-277 p.
- 256.** Nagler RM, HersHKovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(5):358-66.
- 257.** Lamey PJ, Murray BM, Eddie SA, Freeman RE. The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not related to precipitating factors in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(2):121-4.
- 258.** Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J.* 2000;50(3):140-61.
- 259.** Liu B, Dion MR, Jurassic MM, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(1):52-60.
- 260.** Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology.* 2010;27(2):129-33.
- 261.** Drage LA, Rogers RS. Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(3):223-8.
- 262.** Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS, et al. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(4):401-7.
- 263.** Nederfors T, Dahlof C, Ericsson T, Twetman S. Effects of the antihypertensive drug captopril on human salivary secretion rate and composition. *Eur J Oral Sci.* 1995;103(6):351-4.
- 264.** Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth—2nd edition. *Gerodontology.* 1997;14(1):33-47.

- 265.** Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(2):96-103.
- 266.** Nederfors T, Twetman S, Dahlöf C. Effects of the thiazide diuretic bendroflumethiazide on salivary flow rate and composition. *Scand J Dent Res.* 1989;97(6):520-7.
- 267.** Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ. Stimulated parotid salivary flow rates in normotensive, hypertensive, and hydrochlorothiazide-medicated. *J Oral Pathol Med.* 1994;23(6):280-3.
- 268.** Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl.* 1996;116:1-70.
- 269.** Pajukoski H, Meurman JH, Snellman-Gröhn S, Keinänen S, Sulkava R. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute care geriatric ward. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(3):265-71.
- 270.** Klasser GD, Utsman R, Epstein JB. Taste change associated with a dental procedure: case report and review of literature. *Today's FDA.* 2009;21(10):21-5.
- 271.** Okeson JP, Bell WE. *Op. Bell's orofacial pains : the clinical management of orofacial pain.* 6th ed. ed. Chicago, IL ; London: Quintessence Pub. Co.; 2005. 493-500 p.
- 272.** López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Luce-ro-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(7):389-94.
- 273.** Honda M, Iida T, Komiyama O, Masuda M, Uchida T, Nishimura H, et al. Characteristics of middle-aged and older patients with temporomandibular disorders and burning mouth syndrome. *J Oral Sci.* 2015;57(4):355-60.
- 274.** Silvestre FJ, Serrano C. Burning mouth syndrome: concepts review and update. *Med Oral.* 1997;2(1):30-8.
- 275.** Bartoshuk L, Caseria D, Catalanotto F. Do taste trigeminal interactions play a role in oral pain? *Chem Senses.* 1996;21:578.
- 276.** Nasri-Heir C, Gomes J, Heir GM, Ananthan S, Benliel R, Teich S, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):65-72.
- 277.** Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Molino-Pagán D. Fungiform papillae density in patients with burning mouth syndrome and xerostomia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(3):e362-6.
- 278.** Whitehead MC, Beeman CS, Kinsella BA. Distribution of taste and general sensory nerve endings in fungiform papillae of the hamster. *Am J Anat.* 1985;173(3):185-201.
- 279.** Miller I, Bartoshuk L. Taste perception, taste bud distributions, and spatial relationship. En: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM et al (editores). *Smell and taste in health and disease* ed. New York: Raven Press; 1991.
- 280.** Felizardo R, Boucher Y, Braud A, Carstens E, Dauvergne C, Zerari-Mailly F. Trigeminal projections on gustatory neurons of the nucleus of the solitary tract: a double-label strategy using electrical stimulation of the chorda tympani and tracer injection in the lingual nerve. *Brain Res.* 2009;1288:60-8.

- 281.** Braud A, Vandenbeuch A, Zerari-Mailly F, Boucher Y. Dental afferents project onto gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. *J Dent Res.* 2012;91(2):215-20.
- 282.** Miller IJ, Reedy FE. Variations in human taste bud density and taste intensity perception. *Physiol Behav.* 1990;47(6):1213-9.
- 283.** Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science.* 2003;299(5610):1221-5.
- 284.** Sandell MA, Breslin PA. Variability in a taste-receptor gene determines whether we taste toxins in food. *Curr Biol.* 2006;16(18):R792-4.
- 285.** Kim UK, Drayna D. Genetics of individual differences in bitter taste perception: lessons from the PTC gene. *Clin Genet.* 2005;67(4):275-80.
- 286.** Duffy VB, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Speed WC, Pakstis AJ, et al. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(11):1629-37.
- 287.** Bartoshuk L, Grushka M, Duffy V. Burning mouth syndrome: damage to CN VII and pain phantoms in CN V. *Chem Senses.* 1999;24:609.
- 288.** Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sívoli CE. Burning mouth syndrome: a retrospective study of 140 cases in a sample of Catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):388-93.
- 289.** Lee SH, Nam SE, Lee SP. Evaluation of the effectiveness of the new tooth wear measurement parameters. *Anat Cell Biol.* 2015;48(4):284-91.
- 290.** Wetselaar P, Lobbezoo F. The tooth wear evaluation system: a modular clinical guideline for the diagnosis and management planning of worn dentitions. *J Oral Rehabil.* 2016;43(1):69-80.
- 291.** Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc.* 2006;34(8):611-22.
- 292.** Charleston L. Burning mouth syndrome: a review of recent literature. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(6):336.
- 293.** Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon C, Jivanescu A. Is there a relationship between oral health and diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep.* 2015;15(11):93.
- 294.** Carrington J, Getter L, Brown RS. Diabetic neuropathy masquerading as glossodynia. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(11):1549-51.
- 295.** Moore PA, Guggenheimer J, Orchard T. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2007;21(6):397-402.
- 296.** Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, He-dzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jørgensen E. *Candida*-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):81-6.
- 297.** Raghavan SA, Puttaswamiah RN, Birur PN, Ramaswamy B, Sunny SP. Antidepressant-induced Burning Mouth Syndrome: A Unique Case. *Korean J Pain.* 2014;27(3):294-6.

- 298.** Triantos D, Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Dis.* 2004;10(4):244-5.
- 299.** Iebioda Z, Szponar E. Burning mouth syndrome - a common dental problem in perimenopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2014;13(3):198-202.
- 300.** Vlasses PH, Rotmensch HH, Ferguson RK, Sheaffer SL. "Scalded mouth" caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284(6330):1672-3.
- 301.** Drucker CR, Johnson TM. Captopril glossopyrosis. *Arch Dermatol.* 1989;125(10):1437-8.
- 302.** Castells X, Rodoreda I, Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *BMJ.* 2002;325(7375):1277.
- 303.** Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache.* 2012;52(6):1019-25.
- 304.** Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2016. doi: 10.1177/0333102416646769.
- 305.** Lynge Pedersen A, Smidt D, Nauntofte B, Jerlang Chistiani C, Bjornsson Jerlang B. Burning Mouth Syndrome: Etiopathogenic Mechanisms, Symptomatology, Diagnosis and Therapeutic Approaches. 2004;1(1):3-19.
- 306.** Rodríguez-Lozano FJ, Sanchez-Pérez A, Moya-Villaescusa MJ, Rodríguez-Lozano A, Sáez-Yuguero MR. Neuropathic orofacial pain after dental implant placement: review of the literature and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(4):e8-12.
- 307.** Lewis MA, Sankar V, De Laat A, Benoit R. Management of neuropathic orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S32.e1-24.
- 308.** Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain.* 2004;110(1-2):461-9.
- 309.** Balshi TJ. Preventing and resolving complications with osseointegrated implants. *Dent Clin North Am.* 1989;33(4):821-68.
- 310.** Delcanho RE. Neuropathic implications of prosthodontic treatment. *J Prosthet Dent.* 1995;73(2):146-52.
- 311.** Minguez-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(2):e144-8.
- 312.** Suri V. Menopause and oral health. *J Midlife Health.* 2014;5(3):115-20.
- 313.** Kim Y, Kim HI, Kho HS. Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: a case-control study. *Headache.* 2014;54(5):888-98.
- 314.** Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MD. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1545-52.
- 315.** Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, Boselli F, Latessa AM, Pozzo P, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. *Maturitas.* 1991;13(1):1-5.
- 316.** Schauenburg H, Strack M. Measuring psychotherapeutic change with the symptom checklist SCL 90 R. *Psychother Psychosom.* 1999;68(4):199-206.

- 317.** Manfredini D, Borella L, Favero L, Ferronato G, Guarda-Nardini L. Chronic pain severity and depression/somatization levels in TMD patients. *Int J Prosthodont.* 2010;23(6):529-34.
- 318.** de Heer EW, Gerrits MM, Beekman AT, Dekker J, van Marwijk HW, de Waal MW, et al. The association of depression and anxiety with pain: a study from NES-DA. *PLoS One.* 2014;9(10):e106907.
- 319.** Eli I, Baht R, Littner MM, Kleinhaus M. Detection of psychopathologic trends in glossodynia patients. *Psychosom Med.* 1994;56(5):389-94.
- 320.** Yatani H, Studts J, Cordova M, Carlson CR, Okeson JP. Comparison of sleep quality and clinical and psychologic characteristics in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2002;16(3):221-8.
- 321.** Salgueiro M, Aira Z, Buesa I, Bilbao J, Azkue JJ. Is psychological distress intrinsic to fibromyalgia syndrome? Cross-sectional analysis in two clinical presentations. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3463-9.

