

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III (MEDICINA Y  
CIRUGÍA BUCOFACIAL)**



**TESIS DOCTORAL**

**EFICACIA DEL ÁCIDO ALFA-LIPOICO EN EL SÍNDROME  
DE BOCA ARDIENTE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Begoña Palacios Sánchez**

Directores:

**Germán C. Esparza Gómez  
Luis A. Moreno López  
Miguel A. Rodrigo Rodríguez**

**Madrid, 2010**

ISBN:

© Begoña Palacios Sánchez, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
BUCOFACIAL



***EFICACIA DEL ÁCIDO ALFA-  
LIPOICO EN EL SÍNDROME DE BOCA  
ARDIENTE***

---

**TESIS DOCTORAL**

**BEGOÑA PALACIOS SÁNCHEZ**

**DIRECTORES:**

**PROF. D. GERMÁN C. ESPARZA GÓMEZ  
PROF. D. LUIS A MORENO LÓPEZ  
PROF. D. MIGUEL A RODRIGO RODRÍGUEZ**



## ***AGRADECIMIENTOS:***

En primer lugar quiero dar mi más sincero agradecimiento a los directores de la tesis: al Dr. Esparza, quién me descubrió el campo de la Medicina Bucal y de la investigación, sin lo cuál nada tendría sentido, porque gracias a él (o por su culpa) estoy aquí, al Dr. Moreno por sus consejos, por su apoyo, porque desde que llegó todo se desarrolló más rápido y más fácil y al Dr. Rodrigo por compartir conmigo sus conocimientos y su experiencia sobre el SBA. Por supuesto al resto de compañeros del Departamento, a la Dra. Cerero, al Dr. Campo, a la Dra. Llamas y a la Dra. Cancela porque todos me acogisteis primero como alumna y luego como compañera y, más aun, cómo amiga. Gracias a todos por lo que he aprendido y aprendo cada día a vuestro lado, por todos los momento compartidos, y por los que están por venir. No quiero dejar de hacer una mención especial al Dr. Campo porque me apoyó cuando más desilusionada me sentí, porque sin él creo que habría abandonado.

Gracias a los laboratorios SesDerma que han hecho posible el estudio y a Santiago Cano y, cómo no, a mi amigo Luis que me han ayudado con la estadística.

A mi familia, a la que por suerte me ha tocado, y a la que he tenido la suerte de poder elegir: mis amigos. Por vuestro cariño y apoyo incondicional, porque habéis sufrido pacientemente las consecuencias de este trabajo, por estar siempre a mi lado en los buenos momentos, pero sobre todo, en los malos.

A todos los pacientes que han participado, con quienes he aprendido cada día, porque todo el esfuerzo es por y para ellos. Porque logremos comprender y tratar el SBA.





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1 Epidemiología.	6
1.2 Etiología	7
1.3 Clínica	19
1.4 Diagnóstico	21
1.5 Tratamiento	24
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>34</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>43</b>
5.1 Descripción de la muestra	44
5.2 Resultados del tratamiento	60
5.2.1 Resultados inmediatos	60
5.2.2 Seguimiento al mes de terminar el tratamiento	66
5.2.2 Factores que influyen en el resultado del tratamiento	68

<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>74</b>
6.1 Metodología del estudio	77
6.2 Descriptiva de la muestra	81
6.2 Principales limitaciones	89
6.3 Resultado del tratamiento	90
6.4 Líneas de investigación futuras	99
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>101</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>103</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>116</b>



# ***1. INTRODUCCIÓN***

El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) es un proceso conocido desde hace mucho tiempo que se ha englobado y confundido con diferentes enfermedades y ha recibido diferentes nombres; así ya en 1620 Viger le da el nombre de reumatismo lingual, Brechet en 1817 la denomina glosalgia, Valleix en 1841 y Halliday y Dechembre en 1868 neuralgia lingual, Verneuil en 1885 ulceración imaginaria de la lengua y Kaposi también en 1885 le da el nombre de glosodinia <sup>1</sup> (Vescovi y cols. 2000). Otros nombres con los que se ha conocido al SBA han sido: glosopirosis, estomatodinia, estomatopirosis, parestesia orolingual, dolor orolingual, lengua urente o disestesia orofacial. Sin embargo el término de SBA es el más usado en la actualidad ya que hace referencia al síntoma principal referido por estos pacientes <sup>2</sup> y es el que se va a utilizar de ahora en adelante.

La Asociación Internacional para el estudio del dolor define el SBA como un dolor tipo ardor en la lengua o en cualquier otra localización de la cavidad oral <sup>3</sup>, mientras que la Sociedad Internacional de dolores de Cabeza la define como una sensación de quemazón intraoral para la cual no se puede encontrar un origen dentario o médico <sup>4</sup>. Con esto, el SBA puede definirse como una sensación de ardor o quemazón, aunque a veces también es descrito como escozor, picor o dolor, que puede afectar a múltiples sitios de la cavidad oral, siendo la lengua el lugar más comúnmente afectado, seguido por la mucosa labial. En menor proporción pueden verse afectados la encía, el paladar y cualquier otra localización de la mucosa oral.

La otra característica del SBA es la ausencia de signos clínicos objetivables; por lo tanto puede describirse finalmente el SBA como una “sensación de ardor o quemazón de la mucosa de la cavidad oral en ausencia de signos clínicos que lo justifiquen”.

La intensidad varía mucho de unos pacientes a otros pudiendo ir de leves molestias a cuadros dolorosos que los pacientes definen como insoportables, aunque lo que predomina son las formas moderadas o severas.

También se ha visto que, asociado a la sensación de ardor, en un elevado tanto por ciento de los pacientes aparece sequedad oral y alteración del sentido del gusto, y es por este motivo por lo que se le ha considerado como un síndrome <sup>5,6,7</sup>.

Muchas veces los pacientes asocian el comienzo del dolor a un traumatismo o a un tratamiento odontológico, otros pacientes lo relacionan con algún hecho importante de sus vidas, mientras que otros no encuentran ningún factor que haya marcado el inicio de la sintomatología.

## 1.1 Epidemiología:

En cuanto a la prevalencia de esta enfermedad existen ligeras variaciones en los estudios realizados por los distintos autores debidas, en la mayoría de los casos, a las diferencias existentes entre las muestras seleccionadas.

Así, por ejemplo, Basker y cols.<sup>8</sup>, en una muestra de 392 pacientes, encontraron una prevalencia del 2,6%. Además en el grupo de mujeres ésta enfermedad presentaba una prevalencia del 4,6%, mientras que en el grupo de hombres la prevalencia era tan sólo del 0,8%.

Hakberg y cols.<sup>9</sup> hablan de un 4,6 % entre mujeres de mediana y avanzada edad.

Tan solo Forman y cols.<sup>10</sup> encontraron una mayor prevalencia en hombres con un 2,2%, pero hay que tener en cuenta que se trataba de una muestra de veteranos de la armada.

En general se puede decir que la prevalencia, en los países desarrollados, del SBA oscila entre el 1 y el 3% según se desprende de los diferentes estudios<sup>7</sup>.

Respecto al sexo todos los autores están de acuerdo en que existe una notable predilección por el sexo femenino con una proporción de 6/1 o 7/1<sup>7</sup>.

La época de la vida en la que más frecuentemente aparece esta alteración es la mediana y avanzada edad, dándose en mujeres peri o postmenopáusicas principalmente<sup>6</sup>.

En el estudio de Basker y cols.<sup>8</sup>, en pacientes de diferentes edades, encontraron la mayor frecuencia entre los 40-49 años en mujeres (15,7%), mientras que en los hombres la variación era mayor con un rango comprendido entre los 30 y los 59 años.

## **1.2 Etiología:**

Hasta la fecha no se conocen las causas que pueden provocar el SBA aunque sí se han descrito múltiples agentes relacionados la enfermedad. Para que su estudio resulte más sencillo se clasifican en cuatro grupos: factores locales, factores sistémicos, factores psicológicos y factores neuropáticos.

### ➤ **FACTORES LOCALES:**

- **Saliva** : La saliva es uno de los principales factores locales a tener en cuenta en el SBA. Se ha demostrado que la saliva es un fluido fundamental para el mantenimiento de la integridad física y funcional de la mucosa oral por lo que las alteraciones en la composición y en la secreción salival en pacientes con SBA podrían estar relacionadas con la sintomatología <sup>6, 11, 12,13, 14, 15</sup>. Además hay que reseñar que los factores sistémicos y locales relacionados con el SBA son, en muchas ocasiones, determinantes de hiposalivación y/o xerostomía.

La asociación entre boca ardiente y sensación de boca seca y/o disminución del flujo salival puede estar presente entre un 10 y un 66% de los casos <sup>6</sup>.

La mucina presente en la saliva dota a la misma de unas características especiales como son su elevada viscosidad, su baja solubilidad, elasticidad y adhesividad, lo que hace que tenga una función lubricante. Además la saliva es un medio de dispersión de sustancias químicas que transmiten estímulos a la mucosa oral, por lo que es posible que una alteración en la composición o en la cantidad pueda alterar la percepción sensorial de la mucosa oral en pacientes con SBA.

Lamey y cols.<sup>16</sup>, sin embargo, no encuentran una disminución significativa en el flujo salival estimulado comparando un grupo de pacientes con SBA con un grupo control, aunque si vieron que el flujo se encontraba significativamente reducido en pacientes con diabetes mellitus tipo II y en aquellos que estaban tomando medicación antidepresiva.

Por lo tanto, existen dudas sobre si la boca ardiente podría ser una manifestación de la xerostomía y/o hiposalivación o de si la xerostomía sería un síntoma distinto asociado, en algunos casos, a la sensación de boca ardiente<sup>14</sup>.

- **Hábitos:**

Los hábitos parafuncionales mantenidos durante periodos de tiempo largos podrían causar alteraciones neuropáticas que en última instancia podrían dar lugar a fenómenos de ardor<sup>17</sup>. Entre dichos hábitos destacarían el mordisqueo lingual, labial, yugal, los movimientos compulsivos de la lengua<sup>14</sup>, así como la hiperactividad muscular.

- **Alergia de contacto:**

Los materiales de confección de las prótesis, el monómero de metilmetacrilato, las resinas epóxicas o el bisfenol, pueden ser posibles agentes sensibilizantes, apareciendo, en estos casos, una sensación de ardor constante que coincide en el tiempo con la colocación de las mismas, provocando, además, un eritema generalizado de la mucosa oral <sup>18</sup>.

Otros materiales de uso odontológico como la amalgama de plata han sido también considerados como posibles alérgenos.

El diagnóstico de alergia de contacto es confirmado mediante los tests con parches epicutáneos y por la desaparición de los signos y síntomas una vez retirado el agente causante, sin embargo la alergia de contacto en la cavidad oral sigue siendo un tema muy controvertido.

- **Prótesis:**

Las prótesis están asociadas a múltiples alteraciones de la mucosa oral. Ali y cols. <sup>19</sup> describieron 22 pacientes portadores de prótesis con sensación de ardor bucal, encontrando que en el 46% de los pacientes los síntomas parecían estar relacionados directamente con las mismas atribuyendo el 23% a fenómenos alérgicos, el 18% a elevadas concentraciones de monómero residual y el 5% a otros fallos como mal ajuste, falta de estabilidad o inadecuada oclusión.

Main y Basker <sup>20</sup> encontraron, aproximadamente, que en el 50% de los pacientes con SBA, las prótesis constituían la causa primaria aparentemente.

Además a estos factores hay que sumar las frecuentes infecciones por hongos del género *Candida* que se producen en los portadores de prótesis que también pueden desencadenar fenómenos de ardor bucal.

- **Infecciones:**

Principalmente la infección por *Candida albicans*<sup>21</sup> puede dar lugar a sensación de ardor existiendo casos en los que no son demostrables lesiones a nivel oral pero en los cuales la sintomatología remite tras el tratamiento antifúngico. La xerostomía, el tratamiento con corticoides, el uso de prótesis completas, la diabetes mellitus, anemias y otros factores pueden predisponer a la infección por *Candida*, por lo que habrá que tenerlos en cuenta al realizar el diagnóstico.

- **Otros factores locales:**

Otros factores locales que se han descrito como posibles agentes etiológicos en el SBA son la lengua geográfica, el tabaquismo, la elevada ingesta de alcohol, el consumo excesivo de bebidas con elevado contenido en cafeína, colutorios con alcohol, la ingesta habitual de alimentos muy calientes, muy condimentados, muy sazonados o alimentos ácidos fuertes<sup>14</sup>.



➤ **FACTORES SISTÉMICOS**

- **Menopausia**

El climaterio es un periodo de cambios físicos y emocionales. Es frecuente que en estas mujeres aparezcan alteraciones vasomotoras (sofocos, sudoración y palpitaciones), síntomas psicológicos (depresión, fatiga, nerviosismo e irritabilidad) y otras molestias como dolores de cabeza o insomnio <sup>22</sup>.

Las principales alteraciones a nivel oral suelen ser ardor y alteración del gusto entre el 17 y el 33%, según diferentes autores <sup>11</sup>. La prevalencia de SBA en mujeres menopaúsicas y postmenopaúsicas es bastante más elevada que en la población general, que como ya se vio antes está entre un 1 y un 3%.

Sin embargo el ardor bucal en mujeres menopaúsicas no parece estar relacionado con los niveles hormonales <sup>23</sup>.

- **Carencias nutricionales:**

La anemia perniciosa (déficit de vitamina B<sub>12</sub>) parece tener una prevalencia del 1,8 al 8 % en el SBA <sup>11</sup>. Esta puede ser debida a una ingesta insuficiente en la dieta o a la falta o defecto del factor intrínseco que es necesario para la absorción de esta vitamina. Puede provocar glosodinia con pérdida de las papilas filiformes del dorso de la lengua.

La deficiencia de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>6</sub><sup>24, 25</sup> parece que también pueden estar relacionados con esta patología, al igual que la falta de hierro cuya prevalencia oscila entre el 5 y el 53% de la población con SBA<sup>11</sup>.

- **Diabetes Mellitus (DM):**

Especialmente la DM tipo II ha sido relacionada con el SBA entre el 5 y el 35%, según estudios. La hipótesis que más se baraja en cuanto al mecanismo que causa esta sintomatología a nivel oral es la neuropatía irreversible y los cambios que se producen a nivel de la membrana basal de los pequeños vasos de los tejidos orales<sup>11</sup>.

- **Hipotiroidismo:**

Parece que las alteraciones del gusto que describen los pacientes con SBA ocurren con mayor frecuencia cuando existe una disfunción tiroidea. Esto podría ser debido al papel que tienen las hormonas tiroideas en la maduración y especialización de las papilas gustativas<sup>27</sup>. Además hay que tener en cuenta que aparece especialmente en los denominados “*supertasters*” que son aquellas personas que presentan un mayor número de papilas fungiformes en la lengua. Estas personas estarían más predispuestas a percibir alteraciones del gusto y ardor idiopático cuando existe un hipotiroidismo verdadero subclínico o latente<sup>28</sup>. Existen conexiones en el Sistema Nervioso Central (SNC) entre el gusto y la sensación de dolor, por lo que es posible que el SBA pueda aparecer relacionado con un daño en las vías del gusto. Cuando existe una hipofunción en el sentido del gusto debido a un daño en estas vías, bien por una lesión traumática, por patología infecciosa o inflamatoria, por alteración en la actividad de los receptores gustativos o por alteración en la maduración de las papilas fungiformes, se produciría

una inhibición, en el SNC, de la sensibilidad somatosensorial del nervio trigémino, que provocaría en la boca exaltación de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa.

Femiano y cols.<sup>27</sup> tras estudiar la función tiroidea y realizar ecografía de tiroides en una muestra de 123 pacientes con SBA, comprobaron que más de dos tercios de la muestra presentaban algún tipo de alteración en dichas pruebas por lo que sugieren que sería necesario diferenciar el SBA verdadero de aquel asociado a patología tiroidea a la hora de realizar el diagnóstico ya que el tratamiento podría plantearse de manera diferente.

- **Otros factores sistémicos:**

El tratamiento farmacológico crónico, sobre todo los fármacos antihipertensivos (Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), betabloqueantes y diuréticos)<sup>29</sup>, la escasa ingesta de líquidos, el reflujo gastroesofágico, la patología suprarrenal o las alteraciones del metabolismo lipídico pueden ser otros de los factores que causen ardor bucal<sup>14</sup>.

➤ **FACTORES PSICOLÓGICOS**

Los factores psicológicos y psicosociales han sido considerados como uno de los factores etiopatogénicos más importante en la mayoría de los casos de SBA. Entre estos factores se encuentran: depresión, ansiedad generalizada, aislamiento social, cancerofobia, hipocondría y experiencias estresantes de la vida como abortos, hijos con malformaciones u otras alteraciones o pérdida de seres queridos.

Jerlang <sup>30</sup> describe otro factor psicológico, que puede estar relacionado con el SBA, en un estudio sobre 20 mujeres en el que analizó diferentes componentes psicológicos: la alexitimia. Esta es definida como la dificultad o imposibilidad para expresar las emociones, los sentimientos, los deseos y las necesidades que suele darse como una reacción a una experiencia en la vida que excede la capacidad de adaptación y aceptación de una persona.

En un estudio sobre 70 pacientes con SBA Hampf y cols. <sup>31</sup> encuentran que un 92% presentaban alteraciones psicológicas leves, moderadas o graves, mientras que en un grupo control, estas aparecían en un 70%. Lamb y cols. <sup>32</sup> describen que el 50% de sus pacientes con SBA presentaban factores psicogénicos que podían explicar los síntomas.

Bergdahl y cols.<sup>33</sup> hacen un estudio psicológico en 32 pacientes con SBA resistente. El SBA resistente se da cuando, después de identificados y tratados los factores locales y sistémicos que desencadenan la patología, la sensación de ardor bucal sigue persistiendo. En su estudio valoran una serie de parámetros utilizando diferentes escalas estandarizadas: personalidad, función psicológica y calidad de vida.

Encuentran un nivel bajo de socialización así como experiencias negativas en la infancia, niveles altos de ansiedad, tensión muscular y falta de energía. En cuanto a la calidad de vida describen un grupo en el que los pacientes no pueden convivir con sus problemas y les resulta imposible llevar una vida normal, otro en el que los mismos afectan pero no impiden sus actividades cotidianas, y un tercer grupo que ha sabido asumir los problemas y convive perfectamente con ellos.

Por otra parte, López-Jornet y cols.<sup>34</sup> evalúan la calidad de vida en 60 pacientes con SBA, encontrando valores menores en las escalas de estos pacientes comparados con individuos sanos. Este tipo de escalas que miden la percepción de la salud mental y física de los pacientes a lo largo del tiempo ayuda a entender cómo un dolor crónico puede afectar la vida diaria de las personas con el fin de poder diseñar estrategias terapéuticas en función del tipo de paciente.

En conclusión los factores psicológicos son importantes y hay que tenerlos en cuenta siempre que nos encontremos ante un caso con SBA, y más en aquellos resistentes al tratamiento. Se debe tomar el tiempo necesario para evaluar la posible existencia de alguna alteración psicológica o de algún problema de tipo emocional y en caso de que existieran tratarlos adecuadamente por un especialista.

➤ **FACTORES NEUROLÓGICOS**

Las últimas investigaciones en cuanto a la etiología del SBA sugieren que es posible que exista un trasfondo neuropático. Las alteraciones del gusto y/o disfunción sensorial o quimiosensorial que se ha podido observar en varios pacientes de SBA podrían sugerir esta teoría.

Así algún tipo de alteración de las papilas gustativas o daño del nervio cuerda del tímpano o bien de todo el nervio facial podrían condicionar un aumento de las sensaciones percibidas por el nervio trigémino dando lugar a “sensaciones fantasmas” de tipo doloroso, táctil o térmico <sup>27, 28</sup>. El sentido del gusto de los dos tercios anteriores de la lengua está recogido por el nervio cuerda del tímpano, que a su salida del peñasco del temporal se anastomosa con el nervio lingual y que a su vez es el encargado de recoger las sensaciones mecánicas y térmicas. Se piensa que el equilibrio entre estos dos sistemas a nivel de la lengua se basa en estímulos inhibitorios, por lo que, en teoría, la disfunción del cuerda del tímpano podría provocar una alteración del equilibrio con el nervio lingual que diera como resultado una hiperfunción del mismo y con ello la sensación de ardor <sup>35</sup>.

Jaaskelainen y cols.<sup>36</sup> describen alteración del reflejo de parpadeo en algunos pacientes con SBA. Este reflejo está bajo el control inhibitorio dopaminérgico del ganglio basal que tiene conexión con el núcleo motor del facial, por lo que piensan que el SBA puede ser una alteración del sistema nigrostriatal (uno de los tres tipos del sistema dopaminérgico cerebral constituido por neuronas de la sustancia negra que se proyectan hacia el cuerpo estriado y que están involucradas en la actividad motora), el cual afectaría primariamente la regulación de la nocicepción del sistema del trigémino que provocaría una disminución de la inhibición sensitiva. Esto hace pensar en una alteración a nivel central.

Forssell y cols.<sup>37</sup> usaron un test cuantitativo sensorial para evaluar las vías centrales y periféricas del trigémino llegando a la conclusión de que algunos pacientes presentaban signos de neuropatía de las fibras largas y otros de las pequeñas. Además, aproximadamente, un 20% de los pacientes demostró un aumento de la excitabilidad del nervio trigémino. Así mismo Lauria y cols.<sup>38</sup> también describen la neuropatía de las fibras de pequeño calibre del nervio trigémino como un factor etiológico en el SBA.

### **1.3 Clínica:**

Como ya se ha descrito anteriormente el SBA se caracteriza por una sensación de ardor de los tejidos blandos de la cavidad oral con una intensidad, que puede variar de moderada a severa, sin que exista ninguna lesión que la justifique. La lengua, sobre todo el tercio anterior, es el lugar más comúnmente afectado seguido de los labios, mientras que el paladar, la encía y la orofaringe lo están con una frecuencia mucho menor<sup>7</sup>.

Lamey y Lamb<sup>39</sup> analizaron la afectación labial en una muestra de 312 pacientes (277 mujeres y 35 hombres) llegando a la conclusión de que los factores precipitantes eran similares cuando los labios estaban afectados en comparación a cuando lo estaban el resto de las localizaciones intraorales. Además la diferencia más significativa entre SBA con componente labial o no era la proporción mujer:hombre, ya que cuando los labios aparecían afectados presentaba mayor predominio en mujeres 12:1. Sin embargo cuando no existían síntomas a nivel labial la proporción era de 7:1.

La sensación de ardor puede ir acompañada de sequedad oral y alteraciones del gusto hasta en un 50% de los casos<sup>6,7</sup>. Además el 30% de los pacientes relacionan el comienzo de la sintomatología con un tratamiento odontológico o con un traumatismo a nivel oral<sup>7</sup>.



Lamey y Lewis <sup>40</sup>, en 1989, dividen a los pacientes con SBA en tres grupos en función del patrón cronológico del ardor/dolor:

- Tipo I: Los pacientes están libres de sintomatología al despertar y la sensación de ardor va aumentando a lo largo del día alcanzando la máxima intensidad en la tarde-noche.
- Tipo II: La sensación de ardor es continua durante todo el día.
- Tipo III: La sensación de ardor es intermitente, existiendo periodos del día, o incluso días, libres de síntomas.

El tipo I aparece asociado, generalmente, a carencias nutricionales, el tipo II a ansiedad crónica mientras que el tipo III parece estar más relacionado con alergias alimentarias <sup>1</sup>.

Más interesante a nivel clínico resulta la clasificación que hacen Scala y cols. <sup>41</sup> quienes proponen dividir a los pacientes con SBA en dos grupos con el fin de facilitar el manejo de los mismos: aquellos que no presentan ninguna alteración a nivel sistémico o local son considerados dentro del **SBA idiopático** mientras que los que presenta algún tipo de alteración son pacientes con **SBA secundario** a las mismas.

Brown y cols. <sup>42</sup> describen un cuadro al que denominan Síndrome de Ardor Labial. En su estudio describen cinco casos en los que los pacientes referían dolor oral caracterizado, fundamentalmente, por ardor de labios con atrofia de las glándulas salivales menores y unas características histopatológicas, no específicas, que consistían en sialoadenitis crónica, atrófica y leve. Además la mucosa labial aparecía adelgazada.

## 1.4 DIAGNÓSTICO:

Debido a las características clínicas y la multitud de posibles factores implicados en la etiología del SBA el manejo de estos pacientes resulta complicado. La mayoría de los pacientes han sido tratados por diferentes especialistas aunque casi ninguno recibe una explicación clara de su problema y del por qué de los síntomas que presenta.

Lo primero a realizar ante un posible caso de SBA, al igual que en cualquier patología, es una historia clínica completa y detallada en la que buscar la posible existencia de factores que puedan estar desencadenando los síntomas. Así en la anamnesis se trata de buscar la presencia de alguno de los factores sistémicos y psicológicos antes descritos que pueden relacionarse con el SBA para lo que es importante tomar el tiempo necesario para escuchar al paciente. Además conocer el perfil que suelen tener estos pacientes puede ayudar en el diagnóstico:

- Presentan ardor en la cavidad oral sin lesiones clínicas objetivables a la exploración.
- Son pacientes de edad media o avanzada; más frecuentemente mujeres.
- Por lo general son pacientes que han sido derivados y referidos por lo que suelen presentar una actitud desconfiada.
- Han sido atendidos por numerosos especialistas y han tomado numerosos medicamentos sin resultados favorables.
- Presentan un componente ansioso o depresivo importante a veces con cancerofobia.

- El ardor puede acompañarse de otros síntomas como xerostomía y/o alteraciones del gusto.
- Los síntomas suelen aparecer a raíz de un tratamiento odontológico o alguna experiencia en la vida.
- Pueden presentar una necesidad compulsiva de mirarse la lengua cada vez que se ponen delante del espejo.

Para el diagnóstico de los síntomas de SBA Bergdahl y Anneroth <sup>13</sup> proponen un protocolo en el que analizan diferentes variables relacionadas con el síndrome. Es importante conocer cuándo comenzó el dolor y si hubo algún motivo desencadenante, además de conocer la localización de los síntomas y la descripción que el paciente hace de los mismos. Para valorar la intensidad la mayoría de los autores usan una escala analógico visual (VAS), graduada del 0 (ausencia de dolor) al 10 (la mayor intensidad imaginable). Ésta, además de evaluar la intensidad en el momento del diagnóstico, ayudara a valorar de modo algo más objetivo la evolución del síntoma tras el tratamiento comparando los diferentes grados señalados en cada visita.

La exploración de la cavidad oral se realizar de forma exhaustiva estudiando los tejidos blandos, dientes y huesos con el fin de detectar alteraciones locales que pudieran estar causando la sensación de ardor.

Como pruebas complementarias los autores <sup>13</sup> proponen solicitar una analítica completa para valorar el nivel de vitaminas, especialmente B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>. También es importante valorar el nivel de ferritina y de glucemia, e IgE <sup>7, 11</sup> así como pruebas de función tiroidea y una ecografía de tiroides <sup>27</sup>.

La posibilidad de que exista alergia de contacto se puede valorar mediante tests con parches epicutáneos solicitando una serie estándar, una serie de metales y test para sabores y conservantes en contacto con la cavidad oral <sup>25</sup>.

Así mismo algunos autores proponen realizar medidas del flujo salival en reposo y estimulado para descartar la existencia de hiposialia <sup>14</sup>, siendo la norma para el flujo salival en reposo de 0,1-0,2 ml/min. y de 0,5-0,7 ml/min. la del flujo estimulado.

La cronología del dolor y el momento del día en que aparece (por la mañana, durante el día, por la tarde-noche o día y noche) nos permite clasificar a los pacientes dentro de uno de los tres tipos de Lamey y Lewis <sup>40</sup>.

Por último debe averiguarse los factores que desencadenan los síntomas, los que disminuyen los mismos, si existe alteración del gusto o sensación de boca seca, así como cualquier otro síntoma que nos refiera el paciente.

## **1.5 Tratamiento:**

En primer lugar destacar que a día de hoy no existe un tratamiento definitivo para el SBA. Debido a los múltiples factores implicados es difícil establecer un protocolo que sea válido para todos los pacientes por lo que el tratamiento deberá ser personalizado. Sin embargo algunos autores <sup>13, 25, 43, 44</sup> proponen algoritmos que pueden ser seguidos para facilitar el tratamiento. Además, en la mayoría de los casos, hay que tener en cuenta que el tratamiento interdisciplinar podría conseguir un éxito mayor.

En el caso de que exista algún factor local, sistémico o psicológico el primer paso será el control de los mismo y reevaluar al paciente al mes, a los 3 y a los 6 meses. El control de estos factores puede conseguir la curación por lo que ya solo habrá que mantener un control del paciente. Sin embargo esto no es lo más común y si, tras eliminar los factores etiológicos, la sintomatología sigue persistiendo habrá que plantearse otro tipo de tratamiento. A continuación se describen los tratamientos propuestos hasta la fecha.

### **1.5.1 CONTROL DE FACTORES PSICOLÓGICOS**

La gran mayoría de los pacientes de SBA presentan algún tipo de problema emocional y/o psicológico que, en algunos casos, debería ser evaluado por el especialista (psicólogo o psiquiatra). Además se debe tener en cuenta que el odontólogo puede ser quien, en primera instancia, establezca lo que podría considerarse una psicoterapia menor. Así escuchar las preocupaciones del paciente y explicarle qué es lo que le pasa, el motivo de los síntomas y tranquilizar a aquellos pacientes cancerofóbicos puede hacer que los síntomas disminuyan en mayor o menor grado.

➤ **La terapia cognitiva (TC)** es utilizada para el tratamiento de muchos pacientes de SBA. Se basa en la teoría de que las emociones y el comportamiento de las personas dependen de la manera en la que cada individuo estructura el mundo. La meta principal de la terapia cognitiva es cambiar la estructura cognitiva disfuncional del paciente por otra más realista y funcional<sup>45, 46, 47, 48</sup> .

Para ello el terapeuta ayuda al paciente a identificar su problema, examinar la realidad y corregir las creencias erróneas subyacentes en su malestar, ayudando al paciente a convivir con su dolor.

➤ **Psicofarmacoterapia** : Para el manejo de pacientes con SBA con componente psicológico también se han usado fármacos como:

- *Antidepresivos tricíclicos*: como por ejemplo la amitriptilina. Actúan bloqueando la recaptación de neurotransmisores por la membrana neuronal, con lo que potencian los efectos de estos últimos. Como efectos secundarios presentan actividad anticolinérgica y producen sedación intensa.

- *Amisulprida*: Es un antipsicótico tipo benzamida, con afinidad por los subtipos D2 y D3 del receptor dopaminérgico humano. A diferencia de los neurolépticos clásicos y atípicos no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 ni colinérgicos. Con dosis bajas se bloquean preferentemente los receptores D2 y D3 presinápticos produciendo secreción de dopamina que es la responsable de sus efectos desinhibitorios <sup>49</sup>.

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina*: Por ejemplo la paroxetina y la sertralina que actúan facilitando, de forma selectiva, la neurotransmisión serotoninérgica mediante la inhibición de la recaptación sináptica de la serotonina. No presentan afinidad por los receptores colinérgicos y no provocan sedación ni interfieren con la actividad psicomotora <sup>49,50</sup>.

- *Benzodiazepinas*: Dentro de este grupo el fármaco más usado ha sido el clonazepam cuya principal indicación es como antiepiléptico <sup>51, 52</sup>. Actúan incrementando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor que se encuentra en el cerebro, al facilitar su unión con el receptor GABAérgico. Poseen actividad hipnótica, sedante, relajante muscular y amnésica.

### 1.5.2 OTROS TRATAMIENTOS

- **Clorhidrato de benzidamida:** Es un AINE y debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias se pensó que podría tener cierto efecto usado en forma de colutorio <sup>53</sup>.
  
- **Sucralfato:** Fue introducido en Japón en 1968 como mucoprotector para el tratamiento de la úlcera de estómago. Se trata de un derivado glucídico del aluminio compuesto por octosulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio que necesita un medio ácido para conseguir efectividad. Por ello, en el medio ácido del estómago se polimeriza y produce un gel viscoso con carga negativa que se adhiere a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso, tapizando y protegiendo, de este modo, de la acción corrosiva del jugo gástrico en las áreas dañadas. También actúa como citoprotector ya que estimula la secreción de prostaglandinas, de factor de crecimiento, de mucoproteína y de bicarbonato además de eliminando *Helicobacter pilori*. La molécula activa no es absorbida por la mucosa del tubo digestivo por lo que no provoca efectos secundarios a nivel sistémico.

A pH de la cavidad oral se ha demostrado que esta molécula también es efectiva y se ha usado, con resultados satisfactorios aunque no definitivos, para el tratamiento de la mucositis secundaria a la radioterapia y a la quimioterapia. También se ha ensayado como tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente (EAR) y en el SBA <sup>54</sup>.



➤ **Capsaicina:** Es el principio activo de varias especies del género *Capsaicum* como, por ejemplo, el pimiento. Los frutos de este género contienen amidas (en proporción muy variable y casi ausentes en las variedades dulces) generalmente consideradas como alcaloides, de sabor fuerte y picante denominadas capsaicinoides siendo la capsaicina la más abundante. Se trata de un compuesto fenólico y para fines terapéuticos se emplea la oleorresina extraída a partir de los frutos maduros y desecados. La capsaicina, aplicada de forma tópica, induce una desensibilización selectiva de neuronas sensitivas, principalmente aferentes amielínicas de pequeño tamaño (fibras C) <sup>55, 56, 57, 58, 59, 60</sup>. Esta desensibilización puede ser debida, en parte, a la interacción de la capsaicina con un canal iónico no selectivo denominado receptor vainilloide, subtipo VR1(TRPV1). La apertura del canal permite el paso de los iones sodio y calcio lo que origina una despolarización y por ello la liberación de sustancia P (neurotransmisor de las fibras sensoriales). Esta liberación determina, inicialmente, un aumento de la sensación dolorosa de carácter quemante. Sin embargo, la aplicación repetida da lugar a una depleción total de sustancia P lo que provoca la supresión del dolor. La capsaicina se ha empleado, de forma tópica, para el tratamiento de la neuralgia postherpética y de la neuropatía diabética. Sin embargo el tratamiento vía oral con capsaicina parece producir efectos secundarios importantes, siendo los problemas gastrointestinales las principales reacciones adversas descritas <sup>61</sup>.

➤ **Lafutidina:** La lafutidina es un fármaco antihistamínico con acción antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, desarrollado recientemente como un fármaco antiulceroso. Además de inhibir la secreción gástrica al bloquear los receptores H<sub>2</sub>, la lafutidina activa los mecanismos de defensa en el tracto gastrointestinal sensibilizando las neuronas aferentes capsaicin-sensibles (CSAN), y estudios en animales han sugerido que, debido a este mecanismo, la lafutidina es capaz de aliviar los dolores neuropáticos. Por otra parte este fármaco también produce la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y de óxido nítrico en el estómago, además de aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.

En cuanto al tratamiento del SBA, los estudios hasta la fecha <sup>62</sup>, sugieren que la lafutidina aumenta la actividad de CSAN y mejora el flujo sanguíneo de la mucosa oral mediando en el canal TRPV1, el cual, como ya se mencionó, está implicado en la transmisión y en la modulación del dolor, y de la integración de diversos estímulos dolorosos incluyendo el calor mayor de 43°C, el pH bajo y la capsaicina.

Con todo esto, la lafutidina podría ser útil en el tratamiento del SBA (10mg/ día 12 semanas) debido a dos mecanismos: Por un lado actuando sobre CSAN y/o TRPV1, provocando la liberación del CGRP, y provocando la distensión de los vasos sanguíneos alrededor de los nervios isquémicos, mejorando de esta manera el flujo sanguíneo y disminuyendo el dolor neuropático.

Por otro lado la lafutidina, al igual que la capsaicina, sería capaz de inhibir la producción de sustancia P y de otros neuropéptidos que transmiten el dolor dentro del sistema nervioso nociceptivo; es más la lafutidina sistémica parece tener menos efectos secundarios que la capsaicina administrada vía o

➤ **Ácido alfa-lipoico (ALA)**: También conocido como ácido tióctico. Es un potente antioxidante que se encuentra de forma natural en nuestro organismo y en algunos alimentos como las patatas, los tomates o las espinacas. Se caracteriza por ser hidrosoluble y liposoluble, por lo que es eficaz en cualquier compartimento del organismo y es capaz de traspasar las membranas. Regenera y refuerza la actividad de otros antioxidantes biológicos tanto hidrófilos como lipófilos, protegiendo así al organismo en caso de déficit. Además es un eficaz quelante de metales (hierro y cobre) catalizadores en la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y actúa contra las que ya se han generado. Las ERO inducen la actividad de las metaloproteinasas que degradan el colágeno y producen peroxidación en los lípidos de las membranas biológicas. También participa como coenzima en la producción de energía (ATP) y favorece la captación y el metabolismo de la glucosa en la célula. Parece que también favorece la producción de factores de crecimiento nervioso por lo que se ha comenzado a utilizar para el tratamiento de la neuropatía diabética <sup>63</sup>.

Debido a sus propiedades antioxidantes su principal indicación, hasta la fecha, es para combatir el envejecimiento cutáneo (arrugas, melasmas).

También se usa en aquellos casos en los que la necesidad de antioxidantes se ve aumentada como en estados de estrés, tabaquismo, exceso de sol, práctica deportiva, como coadyuvante en las dietas restrictivas de azúcar y en los casos en que exista una sobrecarga de hierro y desde el año 2000 se están realizando estudios para evaluar su eficacia en el SBA <sup>64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72</sup>.

## ***2. OBJETIVOS***

Tras haber realizado una revisión bibliográfica extensa de los tratamientos ensayados hasta la fecha en el SBA se decidió llevar a cabo un ensayo clínico, doble ciego, controlado para evaluar la eficacia de ácido alfa-lipoico (ALA) ya que este producto parecía ser el que mejores resultados había conseguido con menores efectos secundarios hasta la fecha.

El objetivo principal de este trabajo, por lo tanto, es comparar la eficacia del ALA frente a un placebo a base de celulosa en el tratamiento del SBA.

Además como objetivos secundarios se analizarán y compararán los diferentes factores implicados que reveló la historia clínica y la exploración entre los que se encuentra: edad, sexo, tiempo de evolución, características del síntoma, localización, tipo de Lamey y Lewis, existencia de factores desencadenantes y factores modificadores, intensidad medida mediante VAS, otros síntomas asociados, alteraciones locales, flujo salival en reposo y estimulado, alteraciones en la analítica, enfermedades sistémicas y fármacos utilizados.

### ***3. JUSTIFICACIÓN***

El SBA es una enfermedad que afecta a un número bastante elevado de personas presentando una prevalencia del 1-3% en los países desarrollados<sup>7</sup>.

En la consulta de Medicina Bucal del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la UCM esta patología representa la tercera enfermedad más frecuente, detrás del liquen plano oral y de las lesiones exofíticas benignas, representado un 12,11% de todas las consultas recibidas hasta Noviembre del 2009.

Sin embargo, debido al desconocimiento que aún existe en su etiología, resulta un problema tanto para el paciente como para el profesional que se encuentra con este tipo de patología. Estos pacientes acuden a la consulta, buscando desesperadamente un tratamiento que alivie su sintomatología, tras ser vistos por numerosos especialistas y tras probar un elevado número de tratamientos sin lograr ninguna mejoría.

Por ello, y tras realizar una extensa revisión bibliográfica sobre los tratamientos ensayados hasta la fecha en el SBA, se ha decidido llevar a cabo este ensayo clínico, doble ciego, controlado.

## ***4. MATERIAL Y MÉTODO***



Tras diseñar el estudio y conseguir el dictamen favorable del comité ético del Hospital Clínico San Carlos (*Anexo nº 1*) así como la preparación de los productos de ALA y placebo por los laboratorio SesDerma, el estudio comenzó en Octubre del 2006. Este estudio se ha llevado a cabo gracias a un contrato de investigación entre Sesderma S.L y el Departamento de Medicina y cirugía Bucofacial de la UCM, conforme al artículo 83, de la Ley Orgánica de Universidades (*Anexo nº 2*)

### ***4.1 MATERIAL***

#### **➤ Pacientes:**

En el estudio participaron 60 pacientes diagnosticados de SBA en el Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la UCM entre Septiembre del 2006 y Enero del 2009 que fueron divididos en dos grupos aleatoriamente como se especificará en el apartado método.

#### **➤ Cuaderno de recogida de datos**

Para llevar a cabo este estudio lo primero que se hizo fue diseñar un modelo de historia clínica y cuaderno de recogida de datos (*Anexo nº 3*) en el que se anotan las diferentes variables que se describen más adelante (*Tabla nº 1*).

➤ **Productos utilizados para el tratamiento**

El producto estudiado es el Ácido alfa-lipoico (Thioderm ® cápsulas) y el placebo consiste en un producto con la misma presentación que el anterior pero elaborado a base de celulosa. Ambos productos fueron elaborados por los laboratorios SesDerma y tenían la misma presentación, con el fin de hacer posible que el estudio fuera doble ciego. Estaban envasados en blisters, cada uno con 6 cápsulas, y dentro de cajas blancas en las que solo aparecía el número del paciente, el producto codificado como A ó B y la fecha de caducidad.



**Fig.1 Envase exterior y blíster con comprimidos.**

## 4.2 MÉTODO

Tras diseñar el estudio, el protocolo se presentó para su aprobación al Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos, cuyo dictamen favorable fue obtenido en Junio del 2006. (*Anexo nº 1*)

Los laboratorios SesDerma aceptaron colaborar elaborando tanto el producto objeto de estudio como el placebo, además de llevar a cabo la aleatorización informática de los pacientes. Todos los productos venían envasados en cajas blancas con el número del paciente, la letra A ó B según le correspondía en la aleatorización y la fecha de caducidad.

Una vez diagnosticado un paciente de SBA en el Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la UCM, se le proponía su participación en el estudio. Aunque en un principio el estudio estaba diseñado para que participaran 70 pacientes, finalmente 62 pacientes fueron diagnosticados clínicamente de SBA durante las fechas señaladas anteriormente, de los cuales 60 aceptaron participar en el mismo.

La primera fase era la de screening, en la cual se realizaba el diagnóstico de SBA, se comprobaba si el paciente cumplía con los criterios de inclusión/exclusión, mediante el cuaderno de recogida de datos (*Anexo nº 3*) y se le pedía al paciente la firma del consentimiento informado (*Anexo nº4*). Una vez comprobados los criterios de inclusión y firmado el consentimiento se pasaba a la fase de aleatorización, en la cual al paciente se le asignaba un número, en función del orden cronológico de inclusión en el estudio, y se le entregaba como consecuencia el producto A ó B, así como las instrucciones a seguir.

➤ *Diagnóstico y pruebas complementarias*

A los pacientes que presentaban ardor en la cavidad oral sin signos clínicos que justificaran esa sintomatología y que aceptaron participar en el estudio, se le recogieron entonces todos los datos que figuran en el cuaderno de recogida de datos. Como pruebas complementarias a la anamnesis y a la exploración de la cavidad oral a todos los pacientes se les realizó medidas del flujo salival, en reposo y estimulado, y se les solicitó una analítica con hemograma completo y bioquímica básica incluyendo, además, niveles de ferritina, vitamina B12 y ácido fólico.

Las medidas del flujo salival se llevaron a cabo mediante la técnica de drenaje salival aplicando el siguiente protocolo <sup>73</sup>:

1. Eliminar el lápiz labial de labios de las mujeres con una gasa.
2. Retirar cualquier prótesis dental removible.
3. Enjuagarse con agua y descansar por 5 minutos (sin hablar ni leer) antes de comenzar la recolección salival.
4. Se le pide al sujeto echar la cabeza hacia atrás con los ojos abiertos.
5. Se realiza una prueba por un minuto con un vaso de plástico colocado debajo del labio inferior instruyendo al sujeto para que permita que la saliva gotee desde la boca al vaso de plástico. Se descarta la muestra obtenida en esta prueba.

6. La saliva total no estimulada se recoge en un intervalo de cinco minutos usando el procedimiento descrito en el paso 5. En esta ocasión la saliva goteará a un tubo de ensayo milimetrado. Transcurridos los cinco minutos, se le pide al sujeto que expectore en el tubo de ensayo milimetrado y se procede a registrar el volumen obtenido, dividiendo el resultado entre cinco para obtener los ml/min.
7. La saliva total estimulada se toma con el mismo procedimiento pero colocando una gota del ácido cítrico al 2% en el dorso de la lengua cada minuto.

El flujo salival en reposo (FSR) fue considerado disminuido para valores < de 0,1ml/min y el flujo salival estimulado (FSE) fue considerado disminuido para valores < 0,5 ml/min. <sup>14, 74</sup>(Chinenos y Marques 2002, Marques-Soares y cols. 2005).

➤ ***Criterios de inclusión/exclusión***

Una vez obtenidos todos los datos se comprobó si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión:

○ **Criterios de inclusión:**

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente diagnosticado clínicamente de SBA con síntomas de ardor continuos al menos durante 4 meses.
- Paciente que acepta participar en el estudio (CI)
- Paciente que no presenta incapacidad para cumplir con las directrices del protocolo del estudio.

○ **Criterios de exclusión:**

- Paciente con alteraciones a nivel local que expliquen los síntomas.
- Pacientes con enfermedades sistémicas **sin controlar**, especialmente diabetes mellitus e hipotiroidismo.
- Pacientes con alteraciones en la analítica.
- Paciente en tratamiento con cisplatino, ciclofosfamida, gentamicina y amiacina por la posible interacción del ALA con estos fármacos.
- Paciente recibiendo cualquier otro tipo de tratamiento para el SBA.

➤ *Tratamiento*

Una vez comprobado que el paciente cumplía todos los requisitos para participar en el estudio y tras firmar el correspondiente consentimiento informado se le entregaba el producto A ó B según le correspondía por su número asignado en orden cronológico y se le daban las instrucciones para realizar el tratamiento.

El tratamiento consistía en la toma de 600 mg/ día del producto mediante la ingesta de 3 comprimidos de 200mg cada 8 horas, durante dos meses.

Cada 15 días los pacientes fueron reevaluados anotando en cada cita la descripción de los síntomas, la localización, la intensidad medida mediante VAS, si hubo cambios en la sintomatología descrita por el pacientes evaluando si había curado, si había mejorado ligeramente, notablemente, si no hubo ningún cambio o si por el contrario había empeorado. Además se anotaba si había existido alguna molestia o reacción adversa como consecuencia del producto utilizado.

### ➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En un principio con el fin de obtener la estadística descriptiva de la muestra se realizó el test de frecuencia para cada una de las variables estudiadas.

<b>VARIABLES</b>	<b>CATEGORÍAS</b>
Tratamiento	A B
Sexo	Hombre Mujer
Tiempo de evolución de los síntomas	4 meses-1 año 1-2 años 2-4 años > de 4 años
Características del síntoma	Ardor Escozor/picor Otros
Localización de los síntomas	Lengua Labios Otra Más de una localización
Tipo de Lamey y Lewis	Tipo I Tipo II Tipo III
Factores desencadenantes	Tratamiento odontológico Problemas emocionales/psicológicos Otros (fármacos, enfermedades sistémicas) Ninguno
Otros síntomas asociados	Disgeusia Xerostomía Disgeusia + xerostomía Otros (cancerofobia, aumento del flujo salival) Ninguno



Factores modificadores de los síntomas	Mejora con alimentos/bebidas Empeora con alimentos/bebidas No cambia
Intensidad marcada en VAS	Leve (0-3.4) Moderada (3.5-6.4) Severa (6.5-10)
Exploración local	Alteraciones de la mucosa Mucosa sana
Flujo salival en reposo y estimulado	Normal Disminuido
Enfermedades sistémicas	HTA Hipotiroidismo Otros (DM, alteraciones GI, fibromialgia...)
Tratamientos farmacológicos	Antihipertensivos Levotiroxina Otros
Antidepresivos/ansiolícos	Si No
Cuestionario BDI (para la depresión) (Anexo nº 5)	Depresión leve Depresión moderada Depresión severa Sin depresión

**Tabla 1. Variables estudiadas en la muestra y categorización de las mismas**

Después, mediante tablas de contingencia y pruebas de Chi-cuadrado, se enfrentaron las siguientes variables categorizadas con el resultado del tratamiento:

Por último, para comprobar de qué manera podían influir en el resultado del tratamiento las diferentes variables, se realizaron regresiones logísticas dentro del grupo A y del grupo B, enfrentando todas las variables a resultado de tratamiento categorizado como: mejora, empeora o sin cambios.

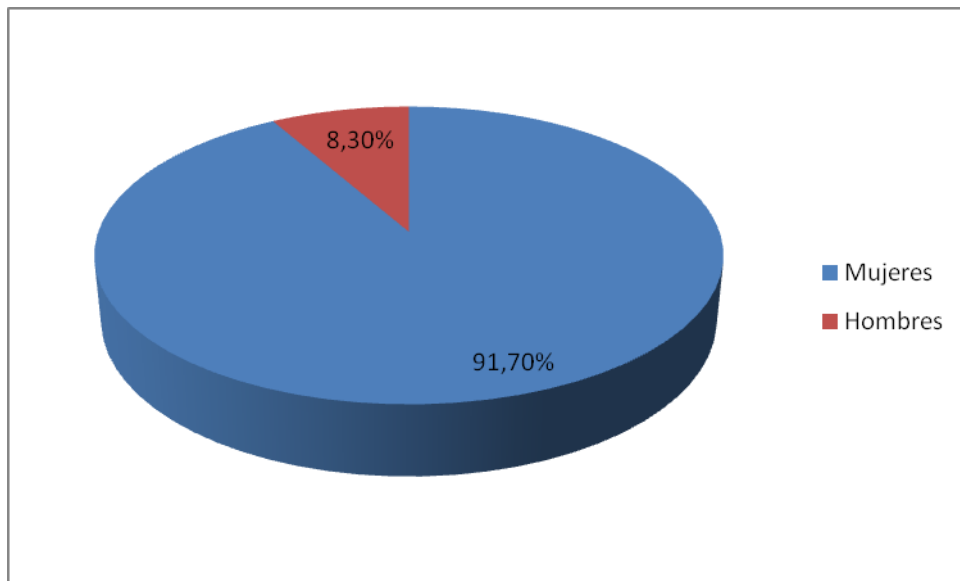
## ***5. RESULTADOS***

## 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 62 pacientes diagnosticados de SBA, tras la visita de screening fueron incluidos 60 que constituyeron la muestra que se describe en este apartado.

➤ **GÉNERO:**

En cuanto al género existió un predominio importante del femenino siendo el número de mujeres 55 (91,7%) mientras que sólo 5 hombres fueron diagnosticados de SBA (8,3%).



**Figura 2** Género de la muestra.

➤ **EDAD:**

La edad media de la muestra fue de 62,13 años con un rango de edades comprendido entre 36 y 86 años.

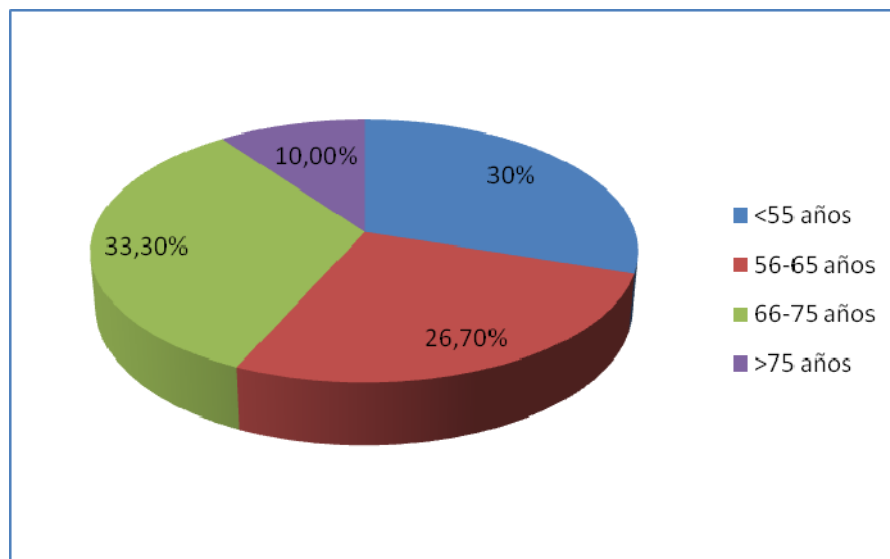
Para el análisis posterior se dividió a los pacientes por edades en los siguientes grupos:

**Grupo 1:** < de 55 años: 18 pacientes (30%)

**Grupo 2:** 56-65 años: 16 pacientes (26,7%)

**Grupo 3:** 66-75 años: 20 pacientes (33,3%)

**Grupo 4:** > 75 años: 6 pacientes (10%)



**Figura 3** Edad de la muestra en categorías.

➤ **TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS:**

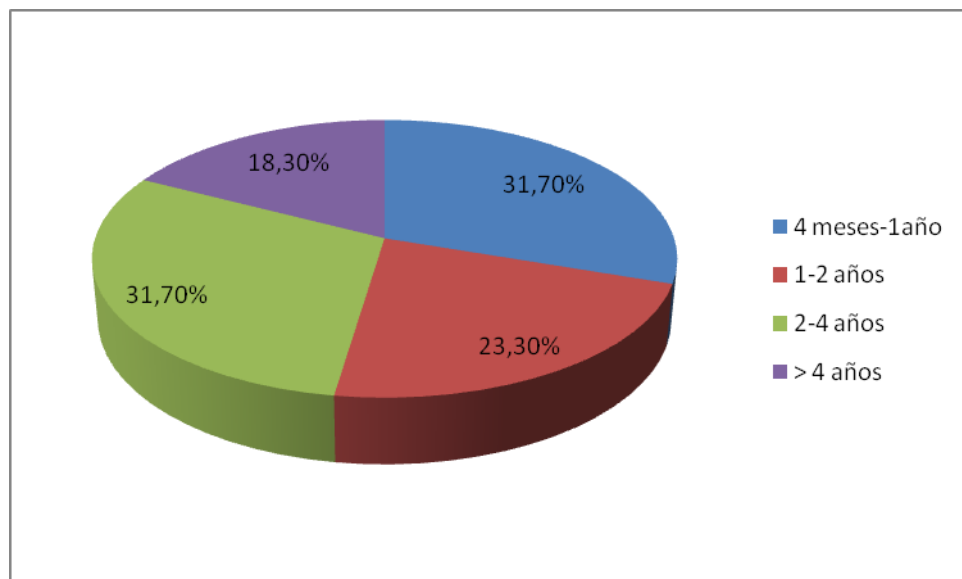
Esta variable recoge el tiempo transcurrido, en años, desde la aparición de los síntomas. El rango del tiempo de evolución en la muestra estuvo entre 4 meses y 20 años. Debido a la gran dispersión que existía dentro de esta variable se dividió a los pacientes en los siguientes grupos:

**Grupo 1:** 4 meses - 1 año: 19 pacientes (31,7%)

**Grupo 2:** 1-2 años: 14 pacientes (23,3%)

**Grupo 3:** 2-4 años: 19 pacientes (31,7%)

**Grupo 4:** > 4 años: 11 pacientes (18,3%)

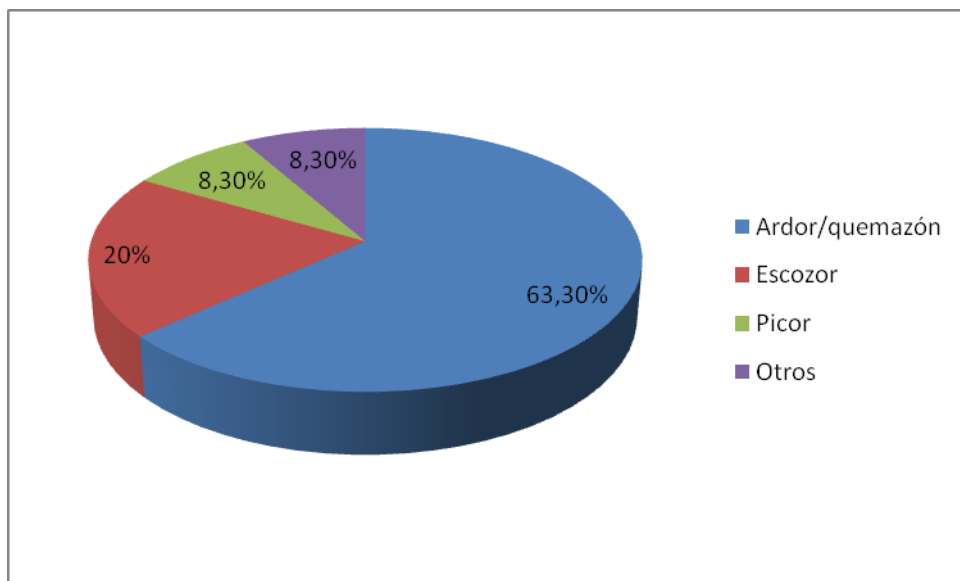


**Figura 4** Tiempo de evolución de los síntomas.

➤ **CARACTERÍSTICAS DEL SÍNTOMA:**

Esta variable registra la descripción que el paciente hace de su síntoma:

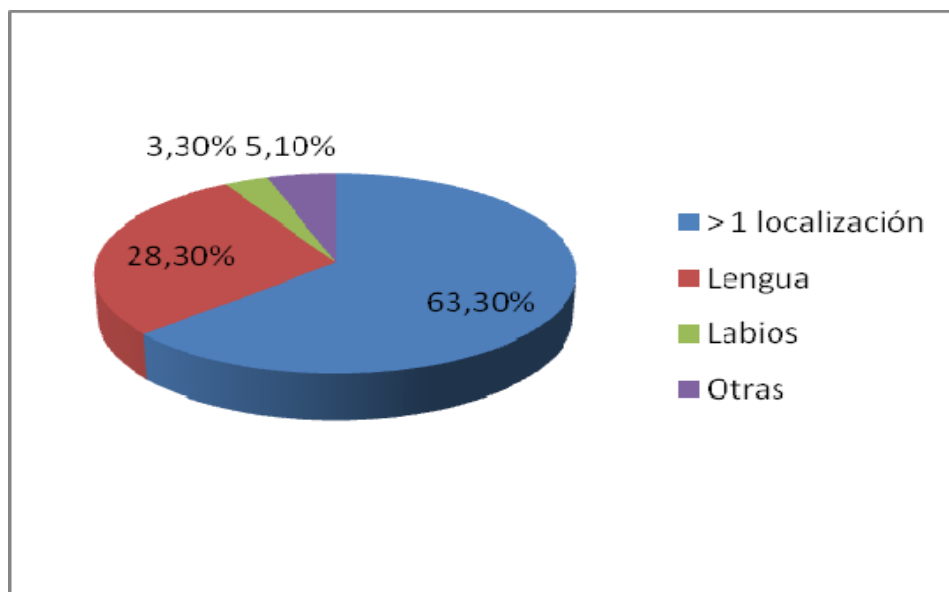
- **Ardor/quemazón:** 38 pacientes (63,3%).
- **Escozor:** 12 pacientes (20%).
- **Picor:** 5 pacientes (8,3%)
- **Otros síntomas** entre los que están dolor o sensación de arenilla en la boca: 5 pacientes (8,3%).



**Figura 5** Característica del síntoma principal.

➤ **LOCALIZACIÓN DE LOS SÍNTOMAS:**

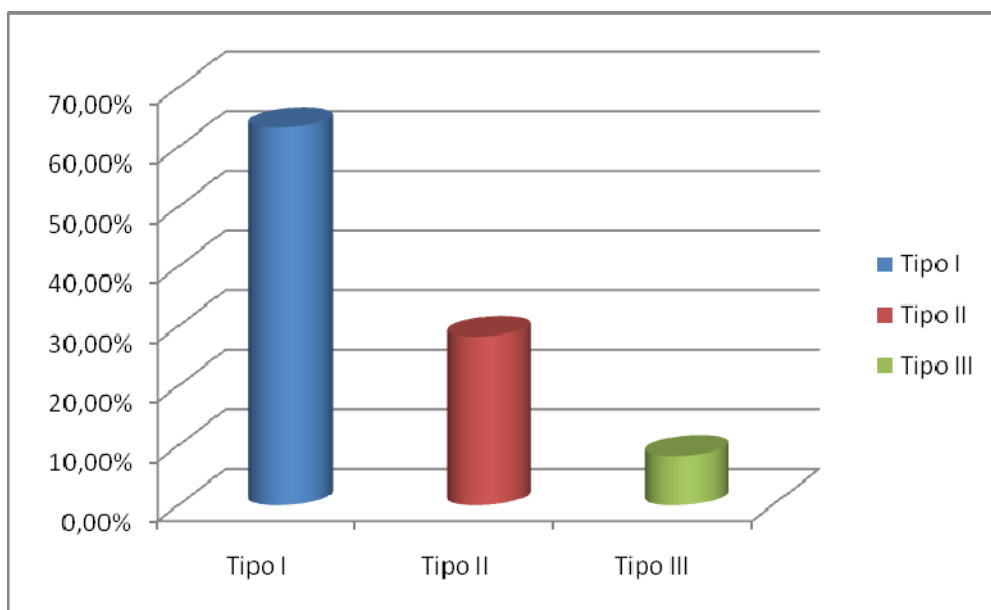
En general la lengua (tercio anterior y bordes laterales) fue la localización más frecuente. La mayoría de los pacientes 38 (63,3%) marcaron más de una localización (combinando de diferentes formas la lengua, los labios, el paladar y las encías). Mientras que la localización aislada más frecuente fue la lengua en 17 pacientes (28,3%), seguida de los labios en 2 pacientes (3,3%). Otras localizaciones aisladas en el paladar, la encía o la orofaringe fueron marcadas por 3 pacientes.



**Figura 6** Localización del síntoma principal.

➤ **TIPO DE LAMEY Y LEWIS:**

Siguiendo los patrones diarios de los síntomas se clasificó a los pacientes según los tipos de Lamey y Lewis. 38 pacientes (63,3%) refirieron estar libres de síntomas al despertar e ir empeorando a lo largo del día presentando mayor intensidad al finalizar el mismo (Tipo I), 17 pacientes (28,3%) refirieron tener los síntomas constantes a lo largo del día (Tipo II), mientras que sólo 5 pacientes (8,3%) refirieron tener periodos del día o días libres de síntomas (Tipo III).



**Figura 7** Tipo de Lamey y Lewis. El eje de ordenadas representa el número de pacientes (N)

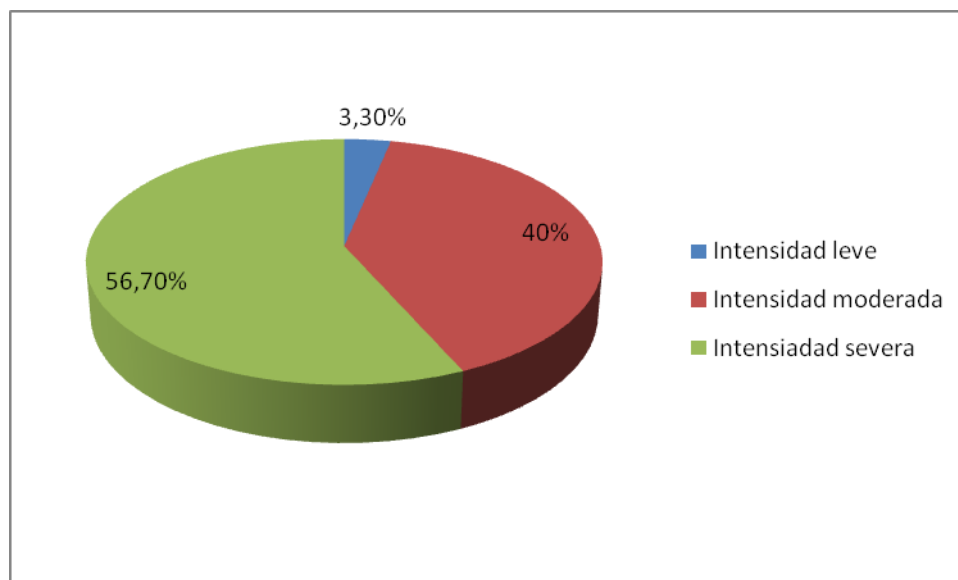


➤ **INTENSIDAD ANTES DEL TRATAMIENTO:**

La intensidad de los síntomas antes del tratamiento fue registrada mediante una escala analógica visual (VAS), graduada del 0 al 10.

La media de intensidad marcada por los pacientes fue de 6,6 con un rango comprendido entre 2,5 y 10.

Se consideró intensidad leve entre 0 y 3,4, intensidad moderada entre 3,5 y 6,4 y severa aquellas intensidades comprendidas entre 6,5 y 10. Siguiendo esta agrupación 2 pacientes (3,3 %) marcaron una intensidad leve al inicio del tratamiento, 24 pacientes (40%) estaban en una intensidad moderada, mientras que 34 pacientes (56,7%) marcaron una intensidad severa.

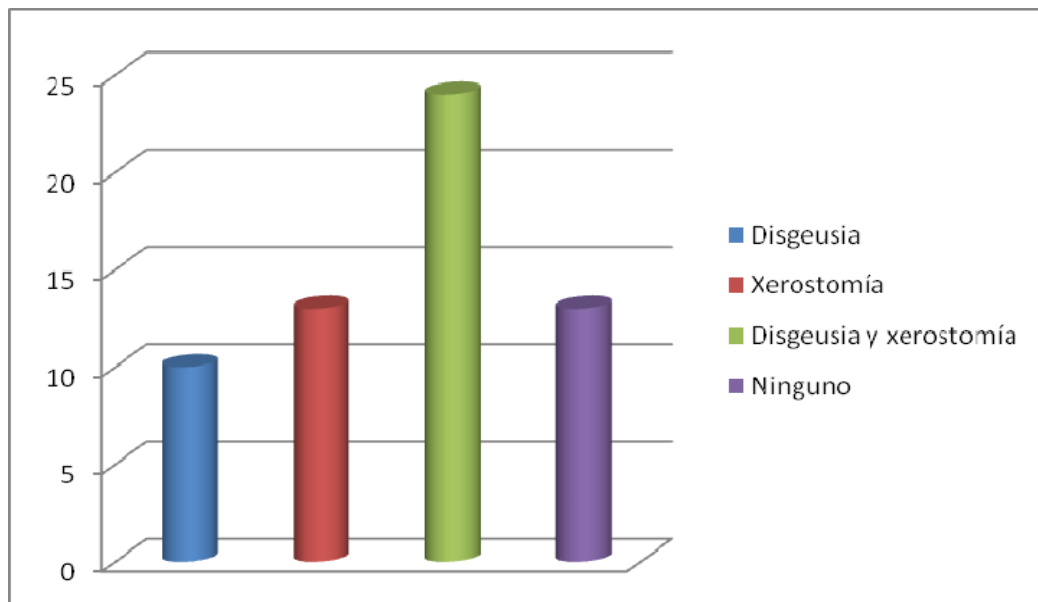


**Figura 8 Intensidad de los síntomas antes del tratamiento.**

➤ **OTROS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL SBA:**

Se anotó si los pacientes referían tener otras molestias como alteración de los sabores o sensación de boca seca.

10 pacientes (16,7%) presentaban disgeusia (principalmente sabor amargo o metálico), 13 pacientes (21,7%) notaba xerostomía y 24 pacientes (40%) referían notar ambos síntomas a la vez. Por otra parte 13 pacientes (21,7%) no notaba ningún otro síntoma a parte del ardor bucal.

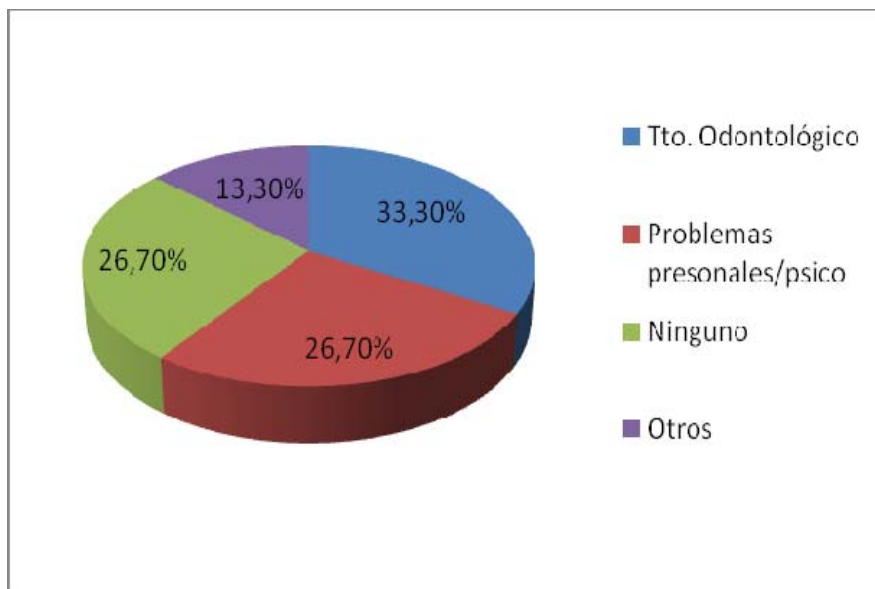


**Figura 9 Síntomas acompañantes.**

➤ **FACTORES DESENCADENANTES DE LOS SÍNTOMAS:**

A todos los pacientes se les preguntó si relacionaban el comienzo de los síntomas con algún acontecimiento.

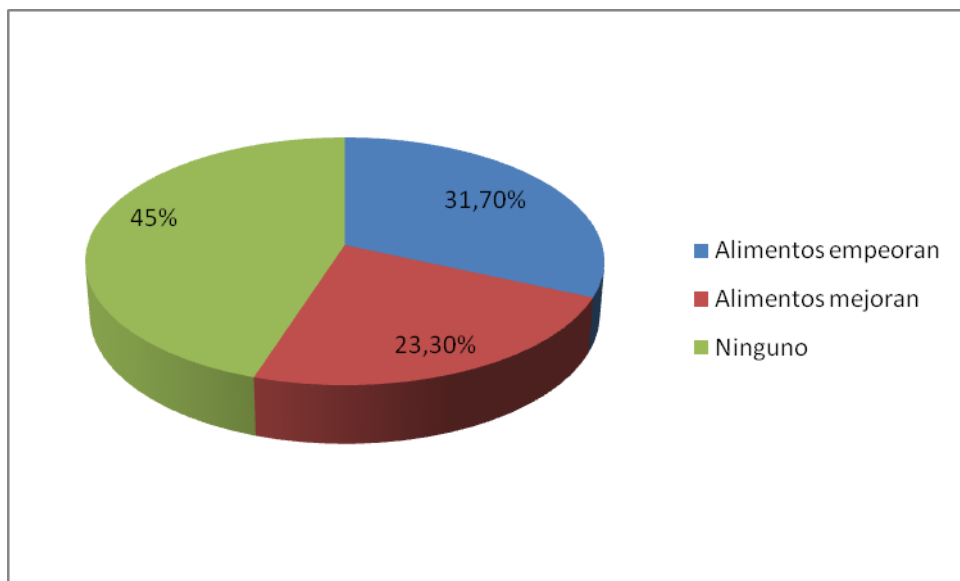
20 pacientes (33,3%) refirieron que los síntomas se desencadenaron a raíz de un tratamiento odontológico, 16 pacientes (26,7%) relacionaron el inicio con problemas personales o familiares como la muerte o la enfermedad de un ser querido o estados de depresión y/o ansiedad, mientras que 16 pacientes (26,7%) no encontraron ninguna causa relacionada. Por último 8 pacientes relacionaron el comienzo de sus síntomas con otros factores como la ingesta de medicamentos o problemas gastrointestinales.



**Figura 10 Factores desencadenantes de los síntomas.**

➤ **FACTORES MODIFICADORES DE LOS SÍNTOMAS:**

19 pacientes (31,7%) refirieron que la ingesta de alimentos, especialmente los ácidos, picantes o muy sazonados, hacían que los síntomas empeorasen, mientras que a 14 pacientes (23,3%) la ingesta de alimentos y/o líquidos, fríos especialmente, les producían alivio momentáneo de los síntomas. 27 pacientes (45%) no mejoraban ni empeoraban con la ingesta de alimentos ni líquidos.



**Figura 11 Factores modificadores de los síntomas.**

➤ **FLUJO SALIVAL EN REPOSO Y ESTIMULADO:**

La media de flujo salival en reposo (FSR) fue de 0.247 ml/min con un rango entre 0 y 1ml/min. Considerando disminuido a los valores de flujo en reposo menores a 0,1 ml/min, 25 pacientes (41,7%) obtuvieron un FSR disminuido, mientras que 35 pacientes (58,3%) presentó un FSR normal.

El flujo salival estimulado (FSE) fue medido en 59 pacientes ya que 1 paciente no realizó esta prueba y la media obtenida fue de 0.563 ml/min con un rango entre 0 y 1.7. Considerando valores inferiores a 0.5 ml/min como disminuido, 34 pacientes (56,7%) obtuvieron un FSE normal, mientras que en 25 pacientes (41,7%) el FSE obtenido se encontraba disminuido.

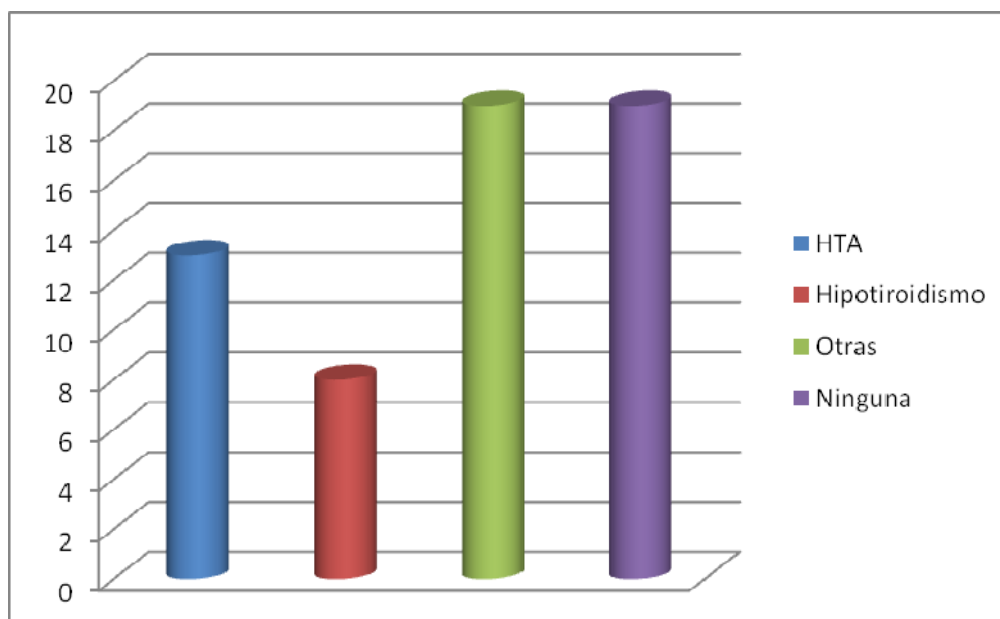


**Figura 12 Flujo salival en reposo y estimulado.**

De los 25 pacientes que presentaban FSR disminuido, 19 (76%) también obtuvieron FSE disminuido, mientras que de los 35 pacientes en los que el FSR estuvo en valores normales 28 (80%) también presentaron valores normales de FSE

➤ **ENFERMEDADES SISTÉMICAS:**

19 pacientes (31,7%) no referían ninguna patología además del SBA, mientras que 13 (21,7%) tenían hipertensión arterial (HTA) y 8 pacientes (13,3%) hipotiroidismo. 19 pacientes (31,7%) presentaban otras patologías como 2 pacientes con diabetes mellitus (DM) y varios pacientes con problemas gastrointestinales, fibromialgia, osteoporosis o artrosis.



**Fig. 13** Enfermedades sistémicas. El eje de ordenadas representa N.

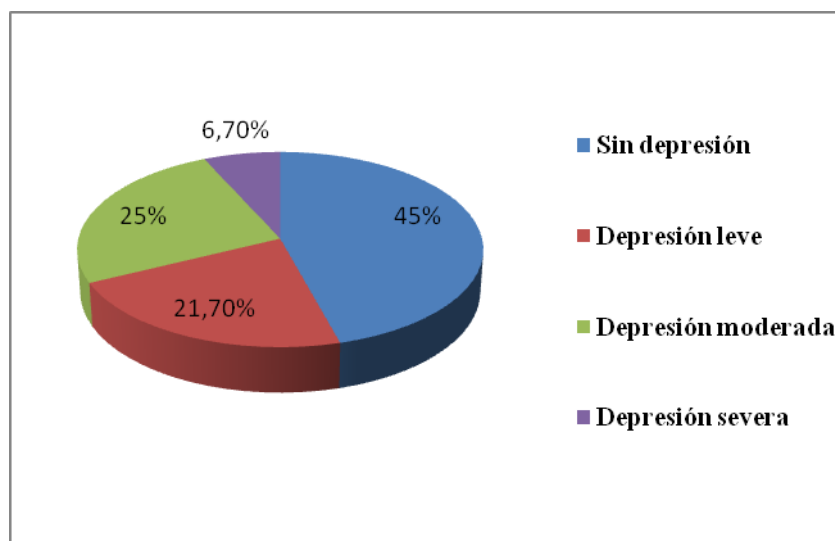
### ➤ **DEPRESIÓN**

El grado de depresión fue medido mediante el cuestionario BDI (Inventario de depresión de Beck) que consta de 21 ítems con 4 respuestas cada uno y según la puntuación hace cuatro categorías (sin depresión, leve, moderada y severa).

El cuestionario fue rellenado por 59 pacientes de los cuales 32 pacientes (54,2%) obtuvieron algún grado de depresión, mientras que 27 pacientes (45,8%) no tenían ningún rasgo de depresión.

Los 32 pacientes con depresión se distribuyeron de la siguiente forma:

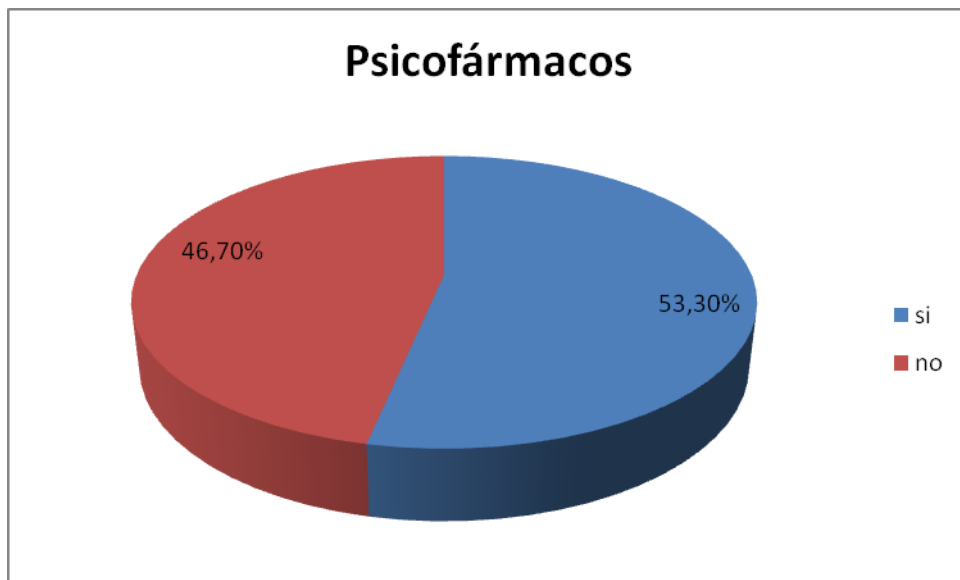
13 pacientes (22% del total y el 40,6% de los pacientes con depresión) obtuvieron una puntuación entre 10 y 18 correspondiente con un grado de depresión leve, 15 pacientes (25,4% del total y 46,9% de los pacientes con depresión) obtuvieron una puntuación entre 19 y 29 correspondiente con el grado de depresión moderada, mientras que 4 pacientes ( 6,8% del total y el 12,5% de los pacientes con depresión) obtuvieron una puntuación entre 30 y 63 que se corresponde con depresión severa.



**Fig. 14 Grados de depresión.**

➤ **ANTIDEPRESIVOS/ANSIOLÍTCOS:**

Todos los pacientes fueron interrogados sobre la ingesta de ansiolíticos y/o antidepresivos. 28 pacientes (46,7%) no tomaban ninguno de estos fármacos, mientras que 32 pacientes (53,3%) tomaba algún tipo de antidepresivos, ansiolíticos o bien ambos.



**Fig. 15** Consumo de psicofármacos.



➤ **OTROS FÁRMACOS:**

De los 60 pacientes estudiados, 15 (25%) estaba en tratamiento con algún fármaco antihipertensivo, mientras que 45 pacientes (75%) no los tomaba. De los 15 pacientes con tratamiento antihipertensivo 7 pacientes (11,7% del total y 46,7% de los pacientes con tratamiento) tomaban IECAs, 5 (8,3% del total y 33,3% de los pacientes con tratamiento) tomaban betabloqueantes, 2 pacientes (3,3 % del total y 13,3% de los pacientes con tratamiento) tomaban diuréticos, mientras que 1 paciente (1,7% del total y 6,7% de los pacientes con tratamiento) tomaba una combinación de un IECA + betabloqueante.

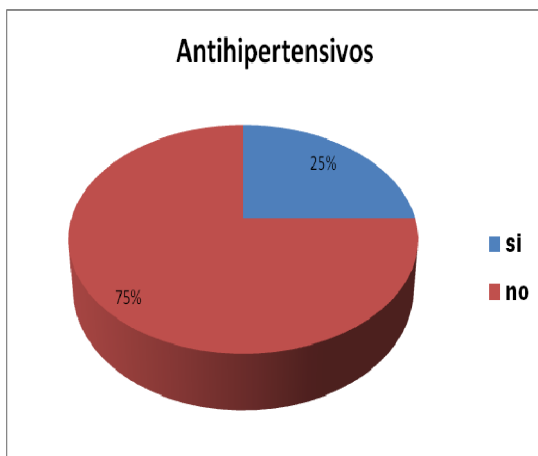


Fig. 16 Consumo de antihipertensivos

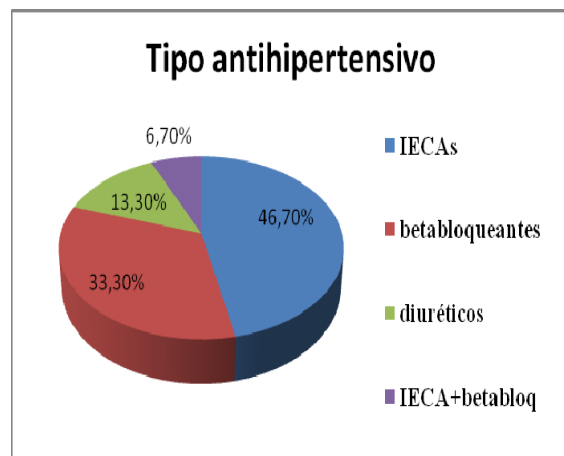
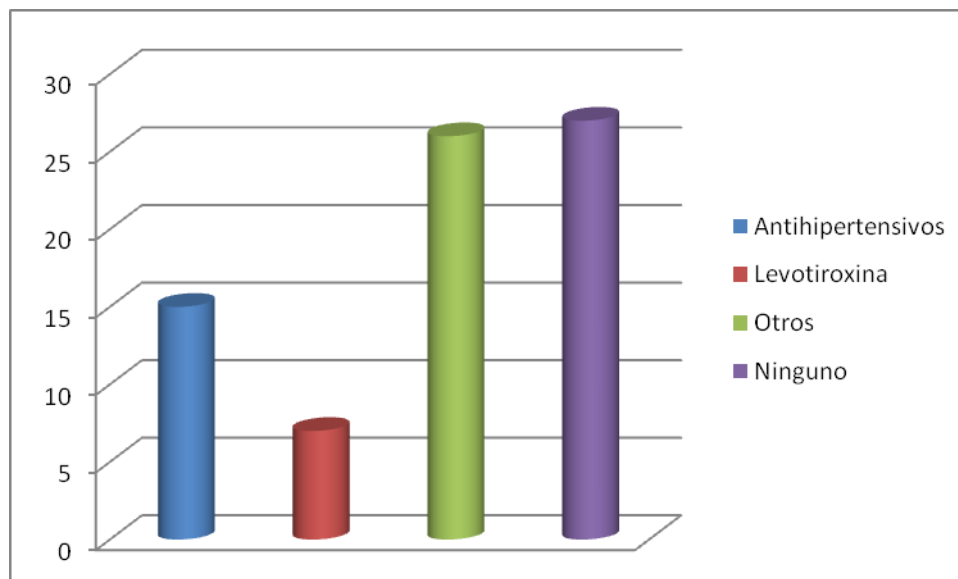


Fig.17 Antihipertensivo consumido.

Por otro lado de los 60 pacientes estudiados 7 pacientes (11,7%) tomaban levotiroxina, 26 pacientes (43,3%) tomaba algún otro tipo de fármaco y 27 pacientes (45%) no estaba bajo ningún tratamiento farmacológico.



**Fig. 18 Fármacos consumidos. El eje de ordenadas representa N.**

## **5.2 RESULTADO DEL TRATAMIENTO**

### **5.2.1 Resultado inmediato**

Según el orden cronológico de participación, a cada paciente se le asignó un número que correspondía con el fármaco A (placebo) o B (ALA) según la hoja de aleatorización elaborada por los laboratorios SesDerma.

De los 60 pacientes que aceptaron participar en el estudio, uno fue excluida ya que no cumplía con los criterios de inclusión/exclusión al demostrarse en la analítica una deficiencia importante de vitamina B12. De los 59 restantes, 32 fueron incluidos en el grupo A (placebo) y 27 en el B (ALA). De estos, 3 pacientes del grupo A y otros 2 pacientes del grupo B abandonaron el estudio antes de terminar el tratamiento por no cumplir con sus expectativas. Finalmente el número total de pacientes que participaron y terminaron completamente el estudio fue de 54 de los que 29 pertenecieron al grupo A y 25 al B.

Los pacientes eran reevaluados cada 15 días desde el inicio del tratamiento y el resultado final del tratamiento se obtuvo a los dos meses en función de la variación en la puntuación marcada en la VAS por el paciente y de lo que el mismo paciente refería.

Si la intensidad no variaba durante el tratamiento se consideraba sin cambios; si la puntuación había disminuido entre 50-75% con respecto a la puntuación inicial <sup>50, 52,</sup> <sup>70</sup>(Gremeau-Richard y cols. 2004, Carbone y cols. 2009, Yamazaki y cols. 2009) se consideró una mejoría leve; si la disminución había sido mayor del 75% la mejoría fue considerada notable y si el paciente marcaba una puntuación de 0 en la VAS se

consideró que el paciente había curado. Por el contrario si la puntuación marcada al final del tratamiento era superior a la marcada por el paciente antes de iniciar el mismo se consideró que el paciente había empeorado.

Los resultados del tratamiento que se detallan a continuación, al tratarse de variables cualitativas, fueron analizados mediante tablas de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

La siguiente tabla (*Tabla n° 2*) resume los resultados, obtenidos a los dos meses de tratamiento, tanto en el grupo A como en el B.

			Resultado tratamiento.					Total
			cura	empeora	mejora ligeramente	mejora notablemente	sin cambios	
Tto. A	Número pacientes		1	5	5	2	16	29
	%		3,4%	17,2%	17,2%	6,9%	55,2%	100,0%
B	Número pacientes		1	0	6	9	9	25
	%		4,0%	,0%	24,0%	36,0%	36,0%	100,0%
Total	Recuento		2	5	11	11	25	54
	% dentro de Tto.		3,7%	9,3%	20,4%	20,4%	46,3%	100,0%

**Tabla 2. Tabla de contingencia. Resultados a los dos meses de tratamiento en grupo A y B**

Dentro del *grupo A* 16 pacientes (55,2%) no obtuvo ningún cambio al finalizar el tratamiento, mientras que 5 pacientes (17,2%) mejoraron ligeramente, 2 pacientes (6,9%) mejoraron notablemente y 1 paciente (3,4%) refirió haberse curado completamente (0 en la VAS) al finalizar el tratamiento. Además 5 pacientes (17,2%) habían empeorado tras los dos meses de tratamiento.

En el *grupo B* 9 pacientes (36%) no notó ningún cambio al finalizar el tratamiento, mientras que 6 pacientes (24%) manifestaron haber mejorado ligeramente y 9 (36%) haberlo hecho de una manera notable. 1 paciente de este grupo (4%) curó mientras que ningún paciente del grupo B empeoró en los 2 meses que duró el tratamiento.

Comparando los resultados del tratamiento en los dos grupos y aplicando el test de Chi-cuadrado se obtuvo un valor  $p$  de 0,024 (*Tabla n° 3*) lo que significa que las diferencias entre la distribución de los dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson		,024
Razón de verosimilitudes		,009
N de casos válidos	54	

**Tabla 3** Tabla chi-cuadrado. 4 casillas (40%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5

Con esta distribución en 5 categorías, a pesar de obtener resultados estadísticamente significativos, se obtenían grupos con menos de cinco individuos, lo cual desvirtúa el resultado de la prueba estadística. Por esta razón se llevó a cabo una nueva agrupación en tres categorías: mejora (aquí se unieron a los pacientes con mejoría ligera, notable y con resolución de los síntomas), sin cambios y empeora, de la que se obtuvo una nueva tabla de contingencia (Tabla nº 4).

			Resultado tratamiento.			Total
			Mejora	Sin cambios	Empeora	
Tto.	A	Número pacientes	8	16	5	29
		%	27,6%	55,2%	17,2%	100,0%
	B	Número pacientes	16	9	0	25
		%	64,0%	36%	,0%	100,0%
Total	Número pacientes		24	25	5	54
	%		44,4%	46,3%	9,3%	100,0%

**Tabla 4. Tabla de contingencia con las variables nuevamente agrupadas**

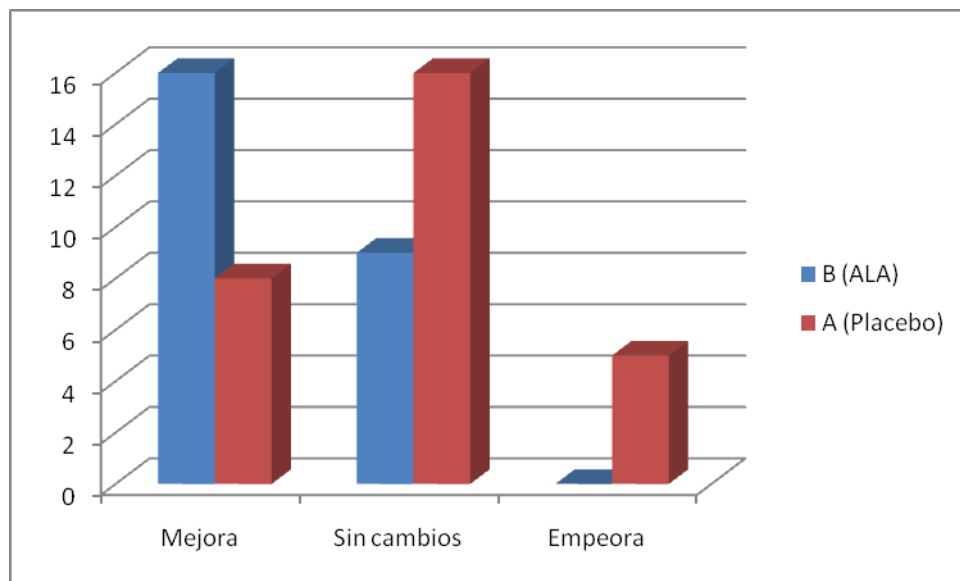
Haciendo esta agrupación de los 29 pacientes con tratamiento A (placebo) 8 mejoraron en algún grado (27,6%), 5 empeoraron (17,2%) y 16 pacientes permanecieron sin cambios (55,2%).

De los 25 pacientes del grupo B 16 pacientes (64%) mejoraron en mayor o menor medida, mientras que 9 (36%) permanecieron sin cambios. Como se comentó anteriormente ningún paciente del grupo B empeoró durante el tratamiento.

Aplicando el test de Chi-cuadrado se obtuvo un  $p < 0,05$  ( $p = 0,009$ ) por lo que las diferencias en el resultado de la distribución entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas (*Tabla n° 5*).

		Sig.asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson		,009
Razón de verosimilitudes		,003
N de casos válidos	54	

**Tabla 5. Prueba chi-cuadrado para la nueva tabla de contingencia**



**Fig. 19 Resultados del tratamiento**

Además del test de Chi-cuadrado se decidió realizar una regresión logística tomando como variables el tipo de tratamiento (placeno o ALA) para observar como éstas influyen en el resultado del tratamiento (mejora, empeora o sin cambios). La influencia del tipo de tratamiento en el resultado del mismo fue la que se muestra en la *Tabla n° 6*. Cuando la influencia aparece con signo negativo significa que la tendencia de ese grupo sería a empeorar; mientras que si el signo es positivo la tendencia sería a mejorar. Con esto los pacientes en tratamiento con placebo tendrían mayor probabilidad de empeorar (-2%), mientras que los pacientes tratados con ALA (B) tendrían mayor probabilidad de mejorar (+2%). Sin embargo estos resultados sólo describen la tendencia marcada y hay que señalar que estos no son estadísticamente significativos porque la fiabilidad del coeficiente obtenido fue  $>$  de 0,05.

	Influencia	Fiabilidad del coeficiente
<i>Tto.-A</i>	-2%	0,959
<i>Tto.-B</i>	2%	0,967

**Tabla 6. Regresión logística para el grupo A y B. Marca la tendencia a mejorar (signo +) o a empeorar (signo -) para cada tratamiento.**



### ***5.2.2 Seguimiento al mes de finalizar el tratamiento***

Al mes de finalizar el tratamiento, aquellos pacientes que habían mejorado durante el mismo fueron entrevistados de nuevo para comprobar si los efectos del tratamiento se mantenían (*Tabla nº 7*).

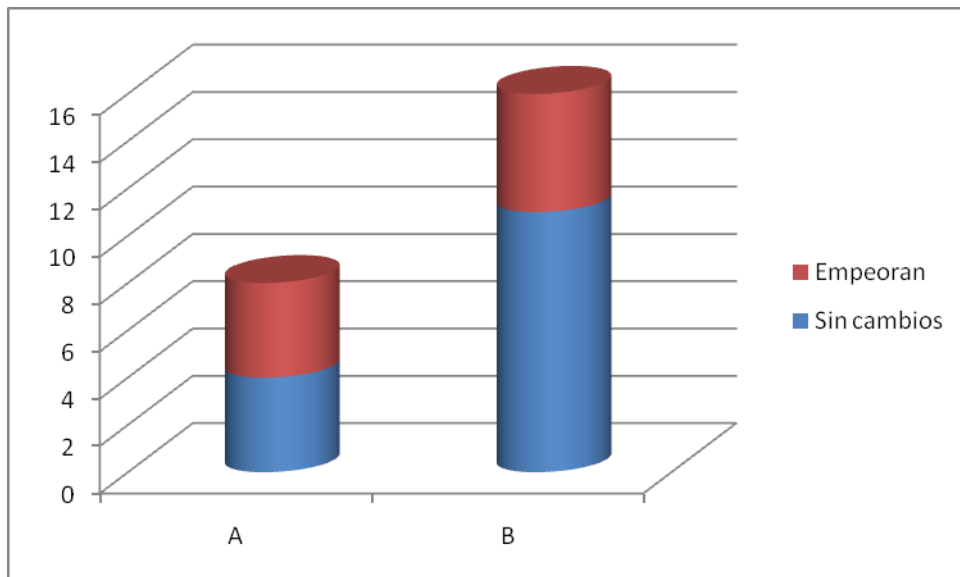
Dentro del *grupo A* (placebo) de 7 pacientes que habían mejorado, 3(42,86%) empeoraron y el paciente que había mostrado resolución completa de los síntomas también empeoró, con lo que en total 4 pacientes (50%) de los 8 pacientes que habían mejorado durante el tratamiento con placebo, empeoraron al mes de haber dejado de tomarlo.

Dentro del grupo B (ALA) de los 16 pacientes que mostraron algún grado de mejoría (15 mejoría en algún grado y 1 resolución completa de los síntomas) 5 pacientes (31,25%) empeoraron. El paciente que mostró resolución de los síntomas continuaba sin ellos al mes de dejar el tratamiento con ALA.

En un principio los resultados del tratamiento se mantuvieron mejor en el grupo tratado con ALA que en el placebo, sin embargo los resultados son a muy corto plazo (1 mes tras finalizar el tratamiento) y habría que volver a comprobarlo más adelante.

<i>Final del tto. A</i>	<i>Seguimiento A. 1 mes</i>		<i>Final tto. B</i>	<i>Seguimiento B. 1 mes</i>
8 mejoran	Empeoran 4 (50%)		16 mejoran	Empeoran 5 (31,25%)
	Sin cambios 4 (50%)			Sin cambios 11 (68,75%)

**Tabla 7.** Seguimiento de los pacientes que mejoraron durante el tratamiento al mes de finalizar el mismo.



**Fig. 20** Seguimiento de los pacientes que mejoraron con el tratamiento al mes de finalizar el mismo.

### ***5.2.3 Factores que influyen en el resultado del tratamiento***

Con el fin de intentar describir cómo las diferentes variables pueden influir en el resultado del tratamiento se llevó a cabo el análisis de regresión logística, como el descrito en el apartado anterior, pero esta vez de manera independiente para el grupo A (*Tabla n° 8*) y para el grupo B (*Tabla n° 9*).

#### ***5.2.3.1 Grupo A (placebo)***

Entre las variables que influyen de manera más notable en el progreso de la enfermedad dentro del grupo de pacientes tratados con placebo destacaron: la depresión, el flujo salival y el tipo de Lamey y Lewis. Así los pacientes sin depresión y con depresión severa parecían tener mayor probabilidad de empeorar, mientras que aquellos con depresión leve y moderada tendrían mayor tendencia a mejorar.

En cuanto al flujo salival los pacientes con el flujo salival disminuido, tanto en reposo como estimulado, tendrían mayor probabilidad de empeorar mientras que aquellos con tasas de flujo dentro de los valores normales tendrían mayor probabilidad de mejorar.

Por último los pacientes dentro del tipo I de Lamey y Lewis tendrían mayor probabilidad de mejorar, mientras que en los pacientes dentro del tipo II y III la probabilidad mayor sería la de empeorar.

Sin embargo, aunque estos resultados nos pueden permitir hacernos una idea de la implicación a nivel clínico, ninguno de los resultados obtenidos fue estadísticamente significativo (fiabilidad del coeficiente mayor de 0,05).

	Influencia	Fiabilidad del coeficiente
Antidepresivo/ansiolitico-no	-1%	0,112
Antidepresivo/ansiolitico-si	1%	0,11
Ardor	7%	0,655
Escozor/picor	-4%	0,438
Otros	-4%	0,401
<b>Depresión-0</b>	<b>-5%</b>	<b>0,535</b>
<b>Depresión-leve</b>	<b>5%</b>	<b>0,528</b>
<b>Depresión-Moderada</b>	<b>2%</b>	<b>0,154</b>
<b>Depresión-severa</b>	<b>-3%</b>	<b>0,256</b>
Fact. Desencadenantes-ninguno	-1%	0,118
Tto. odontologico	0%	0,013
Otros	0%	0,025
Problema personal/psico	1%	0,071
<b>FSE disminuido</b>	<b>-8%</b>	<b>0,807</b>
<b>FSE normal</b>	<b>8%</b>	<b>0,807</b>
<b>FSR disminuido</b>	<b>-6%</b>	<b>0,549</b>
<b>FSR normal</b>	<b>6%</b>	<b>0,549</b>
Intesidad leve	3%	0,331
Intesidad moderada	-1%	0,073
Intesidad severa	0%	0,048
Disgeusia	1%	0,106
Disgeusia y xerostomia	3%	0,318
Ninguno	-3%	0,31
Xerostomia	-1%	0,088
<b>Tipo-1</b>	<b>7%</b>	<b>0,71</b>
<b>Tipo-2</b>	<b>-6%</b>	<b>0,621</b>
<b>Tipo-3</b>	<b>-2%</b>	<b>0,226</b>
Tpo. Evolucion < 1 año	1%	0,087
Tpo. Evolucion 1-2 años	-1%	0,081
Tpo. Evolucion 2-4 años	3%	0,301
Tpo. Evolucion > 4 años	-4%	0,355

**Tabla 8. Influencia de las diferentes variables en el resultado del tratamiento en el grupo placebo. Los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos.**

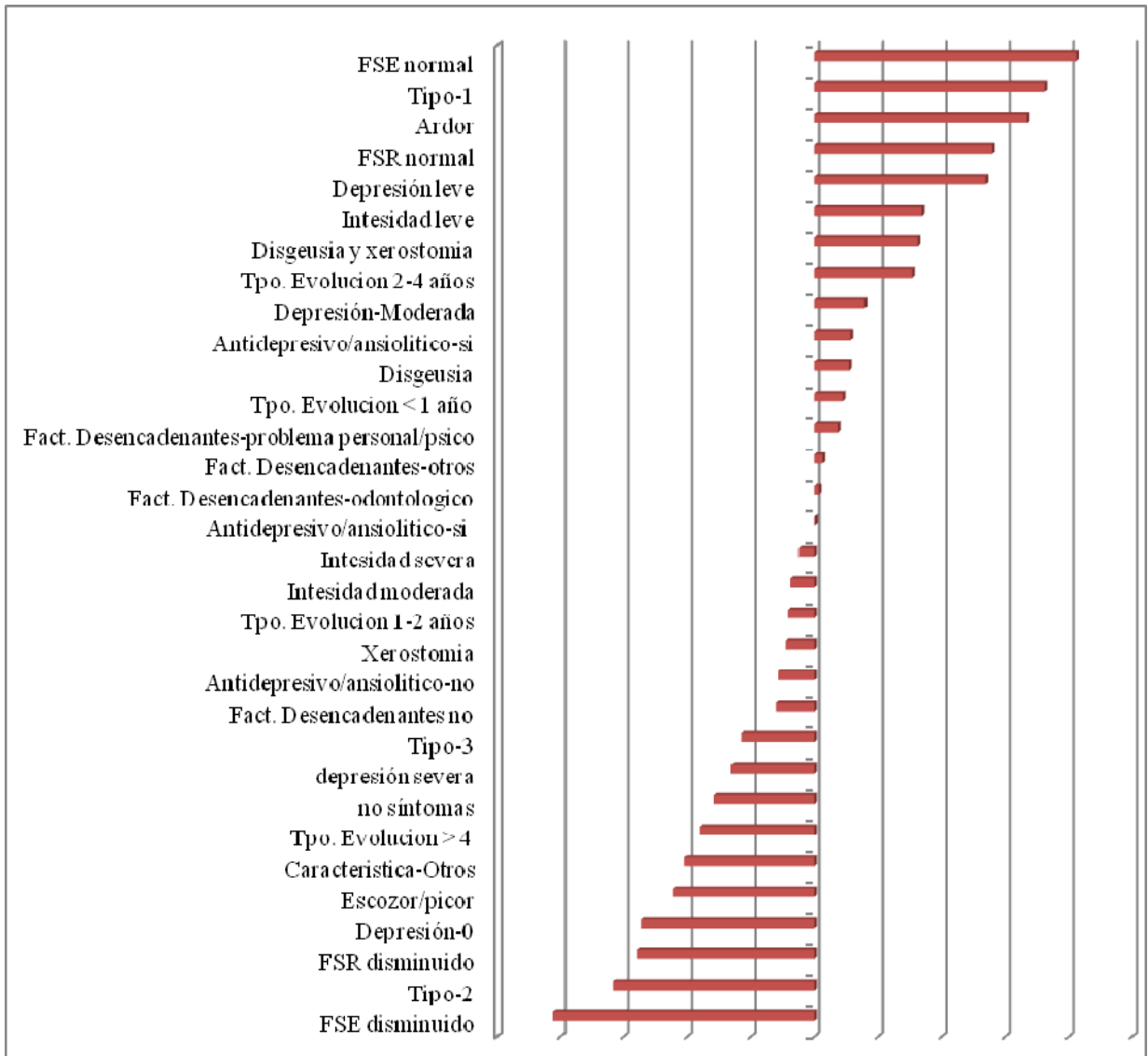


Fig. 21 Influencia de las diferentes variables en el grupo A (placebo).

### **5.2.3.2 Grupo B (ALA)**

Aplicando la regresión logística para estudiar como influyen las diferentes variables en el resultado del tratamiento dentro del grupo de pacientes tratados con ALA sí se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (coeficiente de fiabilidad menor de 0,05): así los pacientes en tratamiento con antidepresivos/ansiolíticos, los que describen los síntomas como ardor, los pacientes con depresión severa, los pacientes que refirieron que los síntomas se desencadenaron a raíz de un tratamiento odontológico, los pacientes con una intensidad severa de los síntomas al inicio del tratamiento, los que además presentaban disgeusia o xerostomía y aquellos pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor de cuatro años son los pacientes que demostraron, de forma estadísticamente significativa, tener menor probabilidad de mejorar.

Por el contrario los pacientes sin depresión o con depresión leve-moderada, los pacientes con intensidad leve de los síntomas al inicio del tratamiento y aquellos con un tiempo de evolución de la enfermedad menor de un año presentarían mayor probabilidad de mejorar con el tratamiento con ALA.

	<i>Influencia</i>	<i>Fiabilidad del coeficiente</i>
<b><i>Antidepresivo/ansiolítico-si</i></b>	-1,2%	0,012
Antidepresivo/ansiolítico-no	4,3%	0,043
Ardor	-2,3%	0,022
Escozor/picor	-4,6%	0,045
Característica-Otros	6,9%	0,068
Depresión moderada	0,8%	0,007
Depresión-0	2,3%	0,022
<b><i>Depresión severa</i></b>	-5,1%	0,050
Depresión leve	2,0%	0,020
Fact. Desencadenantes-ninguno	1,7%	0,016
Fact. Desencadenantes-otros	-2,7%	0,027
Tto. odontológico	-0,4%	0,003
Problema personal/psico	1,4%	0,014
FSR disminuido	0,8%	0,008
FSR normal	-0,8%	0,008
FSE normal	-1,7%	0,016
FSE disminuido	1,7%	0,016
<b><i>Intesidad severa</i></b>	-0,5%	0,004
Intesidad moderada	-8,1%	0,081
Intesidad leve	8,6%	0,086
<b><i>Xerostomia</i></b>	-1,9%	0,019
<b><i>Disgeusia</i></b>	-1,9%	0,0193
Disgeusia y xerostomia	0,5%	0,004
Otros síntomas-ninguno	-1,1%	0,011
Tipo-1	1,2%	0,011
Tipo-2	8,6%	0,085
Tipo-3	-9,7%	0,097
<b><i>Tpo. Evolución &gt; 4 años</i></b>	-1,8%	0,017
Tpo. Evolución < 1 año	3,3%	0,033
Tpo. Evolución 1-2 años	-3,0%	0,029
Tpo. Evolución 2-4 años	1,5%	0,014

**Tabla 9. Influencia de las diferentes variables en el resultado del tratamiento del grupo tratado con ALA.**

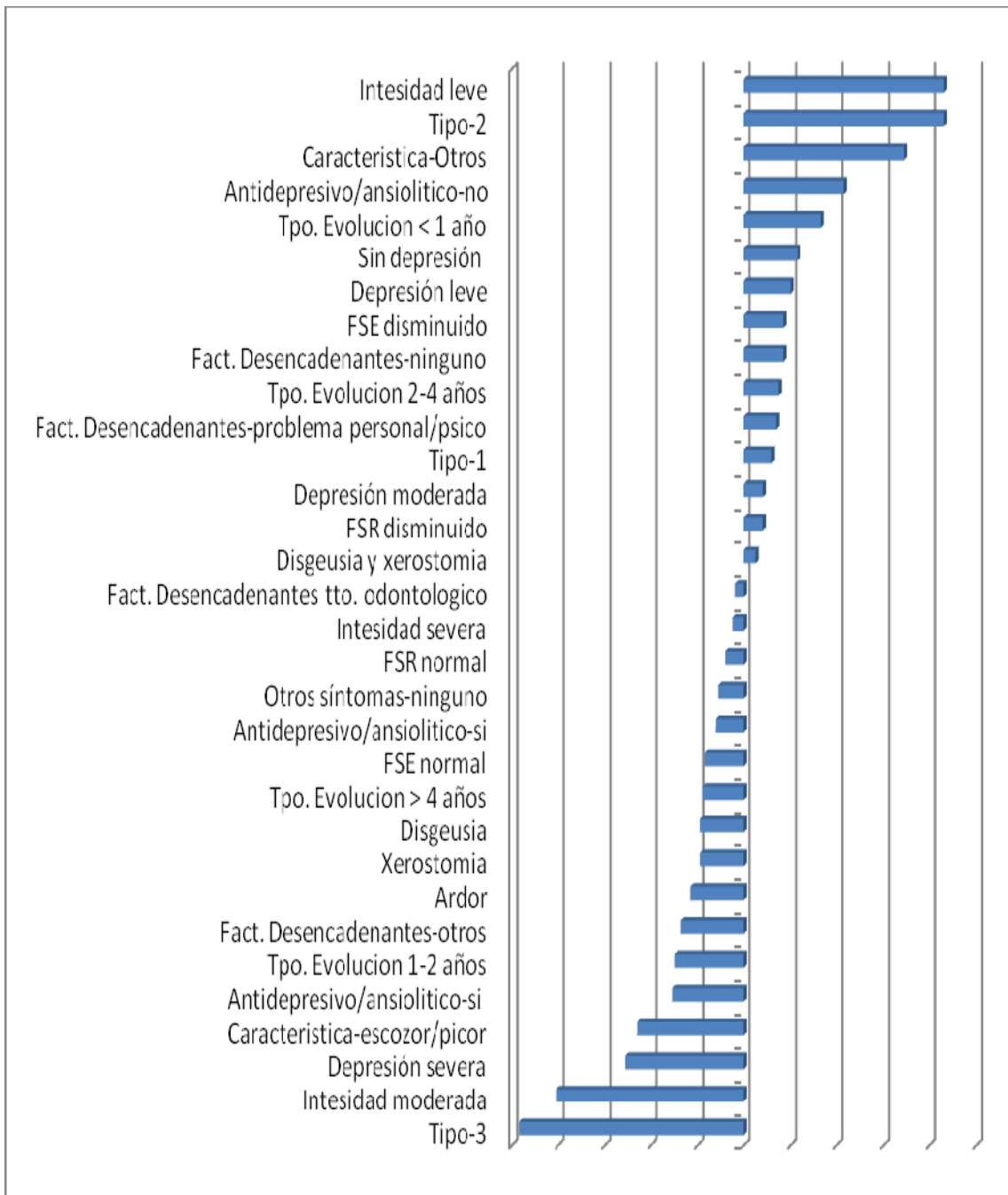


Fig. 22 Influencia de las diferentes variables en el grupo B (ALA).



## ***6. DISCUSIÓN***

El SBA se caracteriza por la aparición de una sensación de ardor o quemazón de la mucosa de la cavidad oral en ausencia de signos clínicos que lo justifiquen. La etiología de esta entidad es desconocida; sin embargo sí se han descrito múltiples factores locales, sistémicos y psicológicos que pueden estar relacionados con la aparición de la sintomatología o bien con la perpetuación de la misma.

En los últimos años está cobrando importancia la hipótesis de que el SBA podría tener una base neurológica, por lo que esta patología aparecería en aquellas personas con algún tipo de neuropatía a nivel central o periférico. Partiendo de esta base y de la eficacia demostrada del ALA en el tratamiento de la neuropatía diabética, algunos autores han intentado probar la eficacia de este antioxidante para el tratamiento del SBA.

A día de hoy, debido a la complejidad de la enfermedad y a la multitud de factores que pueden aparecer implicados, y más aun, al desconocimiento exacto de la etiología, no existe un tratamiento que haya demostrado resultados favorables en todos los casos del SBA aunque sí se han probado diversos fármacos como antidepresivos, benzodiacepinas, capsaicina, vitaminas y antioxidantes con diferentes resultados.

El ALA es considerado el antioxidante ideal porque es soluble tanto en el agua como en la grasa, trabaja dentro y fuera de la membrana celular debido a su pequeña estructura, participa en el ciclo redox al transformarse en ácido dehidrolipóico, el cual es capaz de recargar a otros antioxidantes importantes y eliminar los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno. Además esta molécula participa en el ciclo de Krebs y se ha descrito que podría ser capaz de favorecer la síntesis de factores de crecimiento nervioso <sup>63</sup>.

Por todo ello y tras revisar los tratamientos empleados hasta la fecha se decidió realizar un estudio para probar la eficacia del ALA en el tratamiento del SBA.

## ***6.1 Metodología del estudio***

### **➤ Población**

La población que participó en el estudio fue seleccionada en el Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la UCM, entre septiembre del 2006 y enero del 2008, tras ser diagnosticadas clínicamente de SBA, por presentar ardor en la cavidad oral de más de 4 meses de evolución en ausencia de signos clínicos objetivables. Una vez diagnosticado un paciente de SBA era invitado a participar en el estudio y si aceptaba se procedía a rellenar el cuaderno de recogida de datos y a realizar la sialometría, a solicitar una analítica completa en la que se incluyeron niveles de ferritina, ácido fólico y vitamina B12 y a firmar el consentimiento informado.

En cuanto al diagnóstico de SBA, todos los autores consultados <sup>65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72</sup> realizan, al igual que en este estudio, un primer diagnóstico clínico basado en las dos características que definen el SBA: sensación de ardor de la cavidad oral y ausencia de signos. Nosotros consideramos que debía existir ardor de manera continua al menos 4 meses antes del diagnóstico, al igual que lo hacen Carbone y cols. <sup>70</sup>; mientras que Cavalcanti y cols. <sup>72</sup> y López-Jorner y cols <sup>71</sup>, consideran que la sintomatología debe estar presente, al menos, 6 meses antes. Femiano y cols. <sup>65, 66, 67, 68, 69</sup>, por otro lado, seleccionan a pacientes que han sufrido los síntomas al menos 2 meses antes del diagnóstico.

Además del diagnóstico clínico todos los autores coinciden en solicitar una analítica completa. Nosotros, además del hemograma completo y de la bioquímica básica, decidimos solicitar niveles de ferritina, ácido fólico y vitamina B12, ya que son los que parecen tener mayor influencia en el SBA, al igual que hacen Carbone y cols.<sup>70</sup>, Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> y López-Jornet y cols.<sup>71</sup>. Femiano y cols.<sup>65, 66, 67, 68, 69</sup> solicitan también anticuerpos ANA y ENA y niveles de SGOT, SGPT, e IgE.

Con todos los datos obtenidos se procedía a comprobar si el paciente cumplía con los *criterios de inclusión/exclusión*.

Se pensó incluir también, dentro de los criterios de exclusión, a los pacientes con otro tipo de tratamientos, principalmente con levotiroxina y con psicofármacos. Está descrito que el ALA, además de con el cisplatino, la ciclofosfamida, la gentamicina y la amiacina, también podría presentar interacción con la levotiroxina; sin embargo ninguna de las interacciones está demostrada y en la ficha técnica están mencionadas como recomendación, no como contraindicación absoluta, por lo que los pacientes en tratamiento con levotiroxina fueron incluidos en el estudio siendo previamente informados de la posible interacción y realizando una interconsulta con su médico con el fin de que fuera él quien decidiera si el paciente podía comenzar con el tratamiento y realizara un control más frecuente de sus niveles hormonales durante el tiempo que duraba el mismo. Destacar que, de los 7 pacientes en tratamiento con levotiroxina, ninguno presentó efectos secundarios relacionados con la posible interacción del ALA con dicho fármaco. Sólo López-Jornet y cols.<sup>71</sup> excluyen a los pacientes en tratamiento con levotiroxina por la posible interacción con el ALA.

En cuanto al tratamiento con psicofármacos finalmente no se consideró como un criterio de exclusión debido a que la ingesta de este tipo de medicamentos tiene una prevalencia muy elevada dentro de la población general. Tan sólo se consideró como criterio de exclusión si dicho psicofármaco estaba siendo utilizado como tratamiento para el SBA.

Femiano y cols.<sup>65,66</sup> también consideran como criterio de exclusión los problemas relacionados con las prótesis y Carbone y cols.<sup>70</sup> excluyen a los pacientes en tratamiento con antidepresivos, anticonvulsivos y pacientes en tratamiento psicoterápico, aunque no a los pacientes tomando ansiolíticos.

***Tamaño muestral:***

Este estudio se trata de un ensayo clínico, doble ciego, controlado. En un principio, la aleatorización se realizó para que participaran 70 pacientes; sin embargo dentro de las fechas señaladas anteriormente sólo se diagnosticaron de SBA a 62 pacientes, de los cuales 60 aceptaron participar en el estudio, y es por este motivo por el que el número de pacientes en cada grupo no es el mismo. El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia del ALA frente a un placebo, y como objetivo secundario se propuso determinar las características de la población estudiada, así como la existencia de determinados factores que se han descrito relacionados con el SBA.

En la *tabla nº 10* se resume y compara el tipo de estudio y el tamaño de la muestra de los demás autores consultados con nuestro estudio.

## DISCUSIÓN

	<i>Tipo estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tratamientos estudiados</i>
<i>Femiano y cols. (2000)</i>	Ensayo abierto	42	ALA (600 mg y después 200 mg)
			Placebo
<i>Femiano y Scully (2002)</i>	Doble ciego	60	ALA (600 mg)
			Placebo
<i>Femiano y cols. (2002)</i>	Ensayo abierto	44	ALA (600 mg)
			Placebo
<i>Femiano (2002)</i>	Ensayo abierto	80	Betanecol 5mg/8h
			Lactoperoxidasa
			ALA (600 mg)
			Xilitol solución acuosa 3%
<i>Femiano y cols. (2003)</i>	Ensayo abierto	192	TC
			ALA (600 mg)
			TC + ALA
			Placebo
<i>Femiano y cols. (2004)</i>	Ensayo abierto	40	ALA
<i>Carbone y cols. (2008)</i>	Doble ciego	66	ALA (800 mg)
			ALA + vitaminas
			Placebo
<i>López-Jornet y cols. (2009)</i>	Doble ciego	60	ALA (800 mg)
			Placebo
<i>Cavalcanti y cols. (2009)</i>	Doble ciego	38	ALA (600 mg)
			Placebo
<i>Nuestro estudio</i>	Doble ciego	59	ALA (600 mg)
			Placebo

**Tabla 10. Estudios realizados hasta la fecha con ALA. La media de pacientes por grupo es de 28.**

➤ *Descriptiva de la muestra:*

El *género* femenino fue el predominante en la muestra estudiada; de los 60 pacientes de los cuales se obtuvieron datos, 55 (91,7%) fueron mujeres mientras que tan solo 5 (8,3%) fueron hombres. La marcada predilección del sexo femenino obtenida en esta muestra concuerda con lo publicado hasta la fecha en todos los estudios. Así Palacios y cols.<sup>75</sup> en un estudio retrospectivo sobre 140 pacientes con SBA encontraron un 96,4% de mujeres, Rodríguez de Rivera y cols.<sup>76</sup> encuentran un 90,4% de mujeres y un 9,6% de hombres y López-Jornet<sup>34</sup>, en una muestra de 60 pacientes, describe que el 83,33% fueron mujeres, mientras que el 16,67% fueron hombres. Gao y cols.<sup>77</sup>, a pesar de encontrar también más mujeres que hombres, obtiene un porcentaje menor en comparación con el resto de los autores, con un 75,9% de mujeres en una muestra de 87 pacientes, dato similar al obtenido por Bergdahl y Bergdahl<sup>6</sup> que en una muestra de 68 pacientes con SBA describen que 52 (76,47%) fueron mujeres mientras que 16 (23,53%) fueron hombres.

La *edad* media de la muestra estudiada fue de 62,13 años con un rango comprendido entre 36 y 86 años. Este dato es similar al obtenido en diferentes estudios. Así, López-Jornet y cols.<sup>34</sup> obtuvieron una media de  $60,10 \pm 13,47$  años, Rodríguez de Rivera y cols.<sup>76</sup> una media de 64,9 años, y Lamey y cols.<sup>78</sup> en 84 pacientes obtienen una edad media de 65 años aunque con un rango de edades comprendido entre 25 y 97 años que es más amplio que el obtenido en nuestro estudio. Sin embargo Gao y cols.<sup>77</sup> obtienen una edad media de 52,6 años, algo menor que la de nuestro estudio, con un rango entre 28 y 83 años, mientras que Palacios y cols.<sup>75</sup> encuentran una media de edad mayor de 71,2 años.

La *intensidad* media de los síntomas, medida mediante VAS graduada del 0-10, fue de 6.6 con un rango entre 2.5 y 10. Estos datos son similares a los registrados por López-Jornet y cols.<sup>71</sup> que obtienen una media de intensidad de  $6.1 \pm 2.5$ . Sin embargo Bergdahl y Bergdahl<sup>6</sup> obtuvieron una media menor en la intensidad marcada por los 68 pacientes diagnosticados de SBA en su muestra siendo la misma de 4.6 con un rango entre 2 y 9.

La *característica clínica* más frecuente del síntoma fue ardor o quemazón que se describió por el 63,3% de los pacientes de nuestra muestra, seguido por escozor en el 20% y picor en el 8,3%. Rodríguez de Rivera y cols.<sup>76</sup> refieren que el 100% de los 83 pacientes de su muestra describieron los síntomas como ardor y Sardella y cols.<sup>53</sup> en 30 pacientes con SBA encuentran que el 93% de los pacientes describieron el síntoma principal como ardor. Los dos estudios reflejan un porcentaje mayor que el obtenido en nuestra muestra, lo cual podría ser debido a que nosotros registramos y separamos del ardor las características escozor y picor que fueron descritas por varios pacientes.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio (63,3%) manifestó notar los síntomas en más de una *localización* de la cavidad oral, mientras que el 28,3% refirió notar los síntomas sólo en la lengua y el 2,2% en los labios (preferiblemente el inferior). Estos datos pueden ser comparables a los obtenidos por López-Jornet y cols.<sup>34</sup> en cuya muestra el 56,7% refirió síntomas en toda la cavidad oral, mientras que en el 40% los síntomas estaban limitados a la lengua y en el 1,7% a los labios. Femiano y cols.<sup>27</sup> en 123 pacientes con SBA el 14% presentaba síntomas sólo en la lengua, mientras que el 43% de los pacientes referían los síntomas en más de una localización.



Bergdahl y Bergdahl <sup>6</sup>, sin embargo, encuentran que en el 67,9% la lengua era el lugar más comúnmente afectado y tan solo el 34% de la muestra refería notar los síntomas en más de una localización. Sardella y cols. <sup>53</sup> coinciden con los autores anteriores encontrando la lengua como el lugar más comúnmente afectado con un 86%, dato similar al de Cavalcanti y cols. <sup>72</sup> que refieren afectación sólo de la lengua en el 87% y Gao y cols. <sup>77</sup> en cuyo estudio el 88,5% de los pacientes refería los síntomas únicamente en la lengua.

El *tipo de Lamey y Lewis* más predominante en nuestra muestra (63,3 % de los pacientes) fue el tipo I, es decir aquel en el que los pacientes están libres de síntomas al despertar y van empeorando a lo largo del día presentando la máxima intensidad en la tarde-noche. El tipo II, aquel en el que los síntomas son continuos a lo largo del día, fue descrito por el 28,3% de la muestra, mientras que síntomas intermitentes con periodos, incluso, libres de síntomas correspondiente al tipo III tan sólo fue descrito por el 8,3% de los pacientes. Femiano y cols <sup>27</sup> clasifican a todos sus pacientes dentro del tipo I. Además nuestros resultados también difieren de los publicados por Sardella y cols. <sup>53</sup> que encuentran el mayor porcentaje de pacientes (53%) dentro del tipo II, seguido por el tipo III que fue referido por el 33% de la muestra, mientras que el tipo I en su estudio fue el menos frecuente apareciendo tan solo en el 14% de los pacientes. Por último destacar que la mayoría de los estudios publicados recientemente no hacen referencia al tipo de Lamey y Lewis, posiblemente porque esta clasificación no tiene demasiada repercusión a nivel clínico y sería más interesante diferenciar el SBA idiopático, primario o “real” (no relacionado con ningún factor) de aquel que puede aparecer

secundario a alguna alteración local y, más importante aún, a alguna alteración somática a nivel sistémico entre las que cabe destacar el hipotiroidismo <sup>27</sup>.

Además del síntoma principal de ardor referido por los pacientes, el 16,7% de nuestros pacientes refirió padecer disgeusia ya que notaban sabores amargos o metálicos, y el 21,7% refirió tener sensación de boca seca. Además el 40% de los pacientes refirió tener ambos síntomas a la vez por lo que en total el 78,4% de la muestra refirió tener algún síntoma añadido al ardor (56,7% disgeusia y 61,7% xerostomía) y tan solo el 21,7% presentaba únicamente el síntoma principal de ardor. Bergdahl y Bergdahl <sup>6</sup> encuentran datos similares de xerostomía que estuvo presente en el 66% de sus pacientes, pero solo en el 11% observaron alteraciones del gusto. Sin embargo Grushka y cols. <sup>51</sup> encuentran cifras menores ya que el 30% de sus pacientes referían sensación de boca seca y el 14% alteraciones del sabor, al igual que Palacios y cols. <sup>75</sup> que encuentran sensación de boca seca en el 29,6% de sus pacientes, o Brailo y cols. <sup>79</sup> que sólo encuentran xerostomía en el 38,6% en una muestra de 150 pacientes. Por otra parte Rodríguez de Rivera y cols. <sup>76</sup> encontraron una frecuencia mayor de xerostomía estando presente en el 88% de los pacientes de su muestra. Sin embargo estos autores no hacen referencia a las alteraciones del gusto.

El 33,3% de los pacientes de nuestro estudio relacionaron el *comienzo de los síntomas* con algún tratamiento odontológico tales como la colocación de implantes, tartrectomías o tratamiento con prótesis fija, el 26,7% de los pacientes relacionaron el comienzo de los síntomas con la presencia de problemas personales y/o familiares como la muerte o enfermedad de algún ser querido o estados de estrés, ansiedad o depresión, mientras que el 26,7% de los pacientes no encontraron ningún factor que pudiera estar relacionado con el comienzo de sus síntomas. Rodríguez de Rivera y cols.<sup>76</sup> encontraron frecuencias algo menores de factores que pudieron desencadenar los síntomas ya que en su muestra algo menos del 30% de los pacientes lo relacionó con el estrés y algo menos del 20% con un tratamiento odontológico, por lo que el porcentaje de pacientes que no refirieron ningún factor desencadenante fue mayor que en nuestra muestra.

En cuanto al *flujo salival* obtuvimos una media, en reposo, de 0.247 ml/min, estando el flujo salival en reposo en valores normales en el 58,3% de los pacientes y disminuido en el 41,7%. La media de flujo salival estimulado fue de 0.563 ml/min, estando en valores normales en el 56,7% de los pacientes y disminuido en el 41,7%. Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> obtienen en su muestra una media de flujo salival en reposo de 0.289 ml/ min., dato similar al nuestro.

El 31,7% de nuestros pacientes no presentaba ninguna otra *enfermedad sistémica*, mientras que el 21,7% padecía hipertensión, el 13,3% hipotiroidismo y el 31,7% otras enfermedades sistémicas entre la que destacan dos pacientes con DM. En la muestra de Brailo y cols.<sup>79</sup> 20 pacientes (13,3%) estaban diagnosticados de DM y Lamey y cols.<sup>78</sup> encontraron en su muestra 2 pacientes con alteraciones endocrinas, pero no especifica el tipo de alteración. Femiano y cols.<sup>28</sup> en un estudio sobre 50 pacientes con SBA encontraron 5 (10%) con hipotiroidismo verdadero. Este dato es similar al de nuestro estudio, pero además estos autores realizaron varias pruebas con el fin de determinar la función tiroidea y encontraron también 4 pacientes (8%) con autoanticuerpos para tiroides (hipotiroidismo incipiente) y 34 pacientes (83%) con alteraciones en la ecografía que mostraban tendencia a la formación de nódulos.

Las *alteraciones psicológicas* han sido descritas, clásicamente, como uno de los principales factores relacionados con el SBA, bien como factor desencadenante o más bien como consecuencia de un dolor crónico que puede llevar al paciente a sufrir una depresión en mayor o menor grado. Para evaluar la depresión de nuestros pacientes utilizamos el cuestionario BDI. El 53,3% de los pacientes presentaron algún grado de depresión, mientras que el 45% no padecía depresión. Si bien estos resultados nos permiten determinar la existencia o no de depresión en el momento del diagnóstico del SBA, no nos permite discriminar si estaba ya presente antes de la aparición de los síntomas, o si por el contrario la depresión se desencadenó como consecuencia del SBA. El 21,7% de los pacientes (40,6% de los pacientes con depresión) presentaban depresión leve, el 25% de los pacientes (46,9% de los pacientes con depresión) padecían una depresión moderada y en el 6,7% (12,5% de los pacientes con depresión) el grado de

depresión era severa. Con lo cual la mayoría de los pacientes con depresión pertenecían al grado de moderada o leve.

Bergdahl y Bergdahl <sup>6</sup> también utilizan el cuestionario BDI para evaluar el grado de depresión pero no describen los resultados. Haciendo una regresión lineal múltiple no encuentran relación entre el aumento de la intensidad del ardor y el aumento de la puntuación obtenida en el BDI (del grado de depresión).

Lamey y cols. <sup>78</sup> utilizan la escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HAD) comparando un grupo de pacientes con SBA con un grupo control y obtienen puntuaciones significativamente mayores, tanto en depresión como en ansiedad, en el grupo con SBA en comparación con el grupo control. Así mismo Gao y cols. <sup>77</sup>, utilizando la escala autoaplicada de depresión (SDS) obtienen puntuaciones de depresión significativamente mayores en el grupo con SBA comparándolo con el grupo control y aplicando la regresión logística encuentran que la depresión es uno de los principales factores de riesgo para el SBA unido a hábitos parafuncionales como el empuje lingual y la succión labial, el tabaquismo y la instauración reciente de un tratamiento farmacológico.

Palacios y cols. <sup>75</sup> encuentran depresión en el 16,1% de los pacientes con SBA y comparándolo con el 9,3% de los pacientes del grupo control las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas. Además el 6,1% de los pacientes con SBA presentaban lo que llaman “depresión enmascarada”. En total se podría considerar que el 22,2 % de sus pacientes con SBA presentaban depresión dato bastante inferior al obtenido en nuestra muestra. Sin embargo los autores no hacen referencia al método utilizado para medir la depresión.

En cuanto al *consumo de fármacos* dentro de la muestra estudiada, el 53,3% de los pacientes tomaban algún tipo de psicofármaco (antidepresivo y/o ansiolítico), el 25% antihipertensivos (11,7% IECAs, 8,3% betabloqueantes, 3,3% diuréticos y 1,7% IECA+betabloqueante), el 11,7% levotiroxina y el 43,3% algún otro tipo de fármaco (antiácidos, analgésicos y antidiabéticos).

Hugoston y Thorstenson<sup>80</sup> en una muestra pequeña de 16 pacientes encontraron que el 43,75% tomaban algún tipo de fármaco para el SNC (antidepresivos y analgésicos principalmente) y el 25% antihipertensivos al igual que en nuestra muestra.

Lamey y cols.<sup>78</sup> de 84 pacientes encontraron que el 88% tomaba antidepresivos y/o ansiolíticos, dato bastante superior al nuestro.

Rodríguez de Rivera y cols.<sup>76</sup> encontraron, como nosotros, que más de la mitad de sus pacientes consumían algún tipo de fármaco psicoactivo.

Brailo y cols.<sup>79</sup>, de los 76 pacientes con verdadero SBA, el 28,9% tomaban IECAs dato algo menor al nuestro (11,7%) aunque estos autores no hacen referencia al consumo de otros tipos de antihipertensivos. Además en este estudio encontraron también que el 42,1% de los pacientes tomaban ansiolíticos.

Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> que el 35,48% tomaban antihipertensivos, dato algo superior al nuestro, de los cuales el 16,3% del total tomaban IECAs, el 29,03% diuréticos y el 3,2% betabloqueantes. Además el 25,8% de su muestra consumían antidepresivos y tranquilizantes, dato inferior al nuestro.

## ***6.2 Principales limitaciones del estudio***

En cuanto a las principales limitaciones del estudio en primer lugar destacar el tamaño de la muestra. En un principio el estudio fue diseñado para que participaran 70 pacientes pero, finalmente, en las fechas señaladas para la realización del estudio, sólo fueron diagnosticados 62 pacientes de SBA, de los cuales 60 aceptaron participar siendo uno excluido por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión. De los 59 pacientes restantes 5 abandonaron el estudio por no cumplir con sus expectativas, por lo que el número final de pacientes que participaron y terminaron el tratamiento fue de 54. Por ello, debido al tamaño de la muestra, los resultados estadísticos deben ser interpretados con cautela, aunque sí se pueden obtener conclusiones a nivel clínico. Sin embargo hay que reseñar que el tamaño por grupos se encuentra dentro de la media obtenida en los demás estudios publicados que fue de 28.

Así mismo, como ya se mencionó con anterioridad, el hecho de que la aleatorización de los pacientes estaba hecha para que participaran 70 pacientes, y como el producto era asignado por orden cronológico, los grupos no fueron iguales en cuanto al número de pacientes (29 pacientes en el grupo A y 25 pacientes en el grupo B).

Sin embargo a pesar de que la muestra es pequeña, destacar el trabajo y el tiempo que ha implicado este estudio ya que, por un lado, estamos ante pacientes bastante complicados de tratar por el hecho de que presentan un problema crónico, con todas las implicaciones que ello supone, que además suelen ser de edad superior a 60 años y que suelen tener una actitud desconfiada, por haber sido atendidos por numerosos especialistas y tratados con numerosos fármacos sin haber logrado

resultados. Además muchos de estos pacientes presentan, bien como causa o más bien como consecuencia del SBA, algún tipo problema psicológico (ansiedad, depresión, cancerofobia) que hace que el manejo sea aún más difícil.

La primera visita de screening precisaba más o menos una hora con cada paciente para obtener todos los datos, explicar al paciente qué es lo que le pasaba y en qué consistía el estudio. En esa visita se derivaba al paciente para que se le realizara la analítica y una vez obtenidos los resultados de la misma, unos 15 días después, el paciente regresaba, y en el caso de que no hubiera ninguna alteración en la misma, se procedía a la fase de aleatorización, entrega del producto y de las instrucciones necesarias. Esto suponía que desde que se rellenaba en cuaderno de recogida de datos hasta que el paciente comenzaba el tratamiento, una vez confirmados los criterios de inclusión/exclusión y firmado el consentimiento informado, transcurrían, en el mejor de los casos, unas 3 semanas. Posteriormente, durante los dos meses que duraba el tratamiento los pacientes eran reevaluados cada 15 días para controlar si cumplían el tratamiento de manera correcta, si existía alguna reacción adversa al mismo y para comprobar la evolución de los síntomas.

Otra limitación importante del estudio es el hecho de que estamos ante una enfermedad en la cual no contamos con signos clínicos que nos permitan evaluar, de manera objetiva, la evolución y los resultados del tratamiento, por lo que nos tenemos que fiar de manera exclusiva de la experiencia relatada por el paciente. En el estudio, con el fin de hacer el control más objetivo, se empleó la VAS, en la que el paciente marcaba en cada visita la intensidad de los síntomas que presentaba, además de anotar la percepción que el paciente hacía de la evolución (mejora algo, mucho, no hay cambios, empeora o se cura).



En ciertas ocasiones lo que el paciente percibía no estaba relacionado con la VAS marcada; es decir hubo situaciones en las que el paciente refería haber mejorado con respecto a la visita anterior y sin embargo la VAS marcada era de mayor intensidad o viceversa, por lo que, finalmente, para el análisis estadístico, y basados en los trabajos que había publicados <sup>65, 66, 67, 68, 69</sup> cuando empezamos nuestro estudio, se optó por transformar la VAS marcada por el paciente en percepción referida por el mismo.

Por último, en cuanto al seguimiento del paciente una vez terminado el tratamiento, este estudio refleja si los resultados obtenidos al final del mismo en los pacientes que habían mejorado, se mantenían al mes siguiente. Sería interesante continuar el seguimiento a más largo plazo con el fin de determinar la duración del efecto terapéutico y saber cuándo puede ser necesario volver a comenzar el tratamiento o bien instaurar un nuevo tratamiento.

### **6.3 Resultado del tratamiento**

#### **➤ Productos utilizados**

El producto objeto de nuestro estudio fue el ALA (Thioderm®) tomado en forma de comprimidos que contenían 200 mg. de ALA puro cada uno. El tratamiento consistía en la ingesta de 3 comprimidos diarios (600 mg/día) durante dos meses. El placebo estaba elaborado a base de celulosa y la posología indicada a los pacientes fue la misma que para el ALA.

Al igual que nosotros Femiano y cols.<sup>65, 66, 67, 68, 69</sup> utilizan dosis de 600 mg/ día de ALA distribuido en tres tomas diarias durante dos meses, excepto en su primer estudio publicado en el año 2000<sup>64</sup> en el cual utilizan 600 mg/ día durante 20 días y 200mg/ día 20 días más (1 mes de tratamiento). Sin embargo este grupo no usa ALA puro ya que el preparado comercial que emplean (Tiobec®) además de ALA está compuesto por múltiples vitaminas que podría interferir con el resultado del tratamiento. Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> también utilizan la misma dosis y posología que nosotros empleando, además, ALA puro al igual que en nuestro estudios Carbone y cols.<sup>70</sup> comparan tres grupos: placebo, 800 mg/ día de ALA puro en 2 tomas, y 800 mg/ día de ALA asociado a una serie de vitaminas en dos tomas, y López-Jornet y cols.<sup>71</sup> utilizan también Thioderm® pero 800 mg/día durante dos meses.

➤ *Herramientas para medir el resultado del tratamiento*

Para valorar la evolución del paciente y el resultado final del tratamiento se empleó la VAS y la percepción referida por el paciente. En cuanto a la VAS se consideró, siguiendo los criterios de Gremeau-Richard y cols.<sup>52</sup>, que el paciente respondía al tratamiento cuando la VAS marcada al finalizar el mismo había disminuido, al menos, el 50% de la puntuación inicial.

La percepción global referida por el paciente se registró como mejoría leve, mejoría notable, resolución completa, sin cambios o empeora.

Al igual que en nuestro estudio, Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> aplican la VAS y la percepción global que el paciente refiere, mientras que Femiano y cols.<sup>65, 66, 67, 68, 69</sup>, en todos sus estudios, utilizan exclusivamente la percepción global referida por el paciente.

Carbone y cols.<sup>70</sup>, sin embargo, emplean la VAS y el McGill Pain Questionnaire y López-Jornet y cols.<sup>71</sup> sólo aplican la VAS.

Esta discrepancia en cuanto a la forma de medir los resultados del tratamiento, entre los diferentes trabajos publicados, hace que los resultados no sean del todo comparables.

➤ *Resultado del tratamiento*

Para analizar estadísticamente el resultado del tratamiento se describieron 3 categorías: cualquier grado de mejoría (mejoría ligera, notable y resolución), empeora y sin cambios. En un principio las tres categorías incluidas en “cualquier grado de mejoría” fueron analizadas individualmente; sin embargo como esto suponía tener grupos en la tabla de contingencia de menos de 3 individuos, se optó finalmente por unir estas tres variables dentro de una misma categoría para que los resultados estadísticos fueran más fiables.

27 pacientes fueron incluidos, de manera aleatoria, dentro del grupo de estudio (aquellos que habían tomado ALA), de los cuales 2 pacientes abandonaron el mismo por no cumplir sus expectativas. Al finalizar el tratamiento el 64% de los pacientes refirieron haber notado mejoría en mayor o menor grado (1 resolución completa de la sintomatología), mientras que el 36% de los pacientes no refirieron haber notado ningún cambio. Ningún paciente en tratamiento con ALA refirió haber empeorado durante los dos meses que duró el tratamiento.

32 pacientes fueron incluidos en el grupo control (placebo) de los que 3 abandonaron el estudio por no cumplir las expectativas. De los 29 pacientes restantes, al finalizar el tratamiento el 27,6% refirió algún grado de mejoría, el 55,2% de mantuvo sin cambios, mientras que el 17,2% empeoró.

Analizando la distribución de las categorías en ambos grupos con el test de Chi-cuadrado se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,009$ ).

Comparando ambos grupos cabe destacar, principalmente, el hecho de que ningún paciente en tratamiento con ALA empeoró durante el estudio y el posible efecto placebo en el SBA ya que casi el 30% de los pacientes en tratamiento con placebo habían mejorado al finalizar el mismo, lo cual supone un porcentaje más elevado del que cabría esperar.

El grupo de trabajo que ha publicado más estudios sobre el ALA en el SBA es el de Femiano y cols. quienes encuentran resultados favorables del ALA frente a placebo y frente a otros tipos de tratamientos.

En el primer estudio del 2000 <sup>64</sup> al finalizar la primera parte del tratamiento dentro del grupo control el 19% de los pacientes empeoró, el 65% se mantuvo sin cambios, el 14% presentó algún grado de mejoría (todos mejoría ligera) y ningún paciente empeoró; sin embargo en el grupo estudio ningún paciente empeoró al igual que en nuestro estudio, el 24% de los pacientes permaneció sin cambios, el 76% presentó algún grado de mejoría (15% ligera y 52% notable) y ningún paciente curó. Posteriormente cuando el grupo control fue tratado durante 30 días con ALA ningún paciente empeoró, el 33% permaneció sin cambios, el 67% mejoró en algún grado (15% ligeramente y 52% notablemente) y ningún paciente se curó. Sin embargo en este estudio no se realizó el análisis estadístico, la muestra fue pequeña y el tratamiento duraba sólo un mes (10 días solo con 200 mg).

En el estudio de Femiano y Scully del <sup>66</sup>, al finalizar el tratamiento, dentro del grupo control el 20% de los pacientes habían empeorado, el 40% permanecía sin cambios y el 40% había mejorado de manera ligera. Ningún paciente del grupo control presentó una mejoría notable ni curó; sin embargo dentro del grupo estudio ningún paciente empeoró, el 3% permaneció sin cambios y el 97% mejoró en algún grado (10% ligeramente, 74% notablemente y 13% curaron). Al aplicar el test de chi-cuadrado los resultados fueron estadísticamente significativos.

Al igual que en nuestro estudio ninguno de los pacientes tratados con ALA empeoró durante el tratamiento, aunque los resultados obtenidos con el ALA (97% de mejorías) son mayores que los nuestros. Destacar también el importante efecto placebo que supuso un 40% de mejorías.

En el 2002 Femiano y cols. <sup>65</sup> comparan el ALA con otros productos y los resultados se resumen en la tabla n° 11.

<i>Tipo</i>	<i>Empeora</i>	<i>Sin cambios</i>	<i>Mejora ligera</i>	<i>Mejora notable</i>	<i>Resolución</i>	<i>Cualquier mejoría</i>
<i>Betanecol</i> <i>N = 20</i>	15%	75%	10%	0	0	10%
<i>Lactoreoxidasa</i> <i>N = 20</i>	0	100%	0	0	0	0
<i>ALA</i> <i>N = 20</i>	0	10%	10%	80%	0	90%
<i>Placebo</i> <i>N = 20</i>	20%	80%	0	0	0	0

**Tabla 11. Resultados del tratamiento Femiano 2002**

Aplicando el test de chi-cuadrado los resultados fueron estadísticamente significativos a favor del ALA, presentado algún grado de mejoría el 90% de los pacientes. Sin embargo destacar que el tamaño de la muestra no era demasiado grande y al dividirlo en cuatro grupos, el número de pacientes en cada grupo fue sólo de 20 pacientes, con lo que los resultados deben tomarse con cautela.

Femiano y cols. en el año 2004 <sup>69</sup> realizan un estudio con un número de pacientes mayor en el que compararon la eficacia de la terapia cognitiva (TC) y del ALA (*Tabla nº 12*). Participaron 192 pacientes (104 mujeres) que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión y fueron divididos en cuatro grupos: Un grupo tratado con 2 sesiones semanales de TC durante dos meses, un grupo tratado con 600 mg/ día de ALA durante dos meses, un tercer grupo tratado con TC y 600mg/día de ALA durante dos meses y un último grupo tratado con placebo.

<i>Grupo</i>	<i>Empeoran</i>	<i>Sin cambios</i>	<i>Mejora ligera</i>	<i>Mejora notable</i>	<i>Resolución</i>	<i>Cualquier grado de mejora</i>
<i>TC</i> <i>N = 48</i>	15%	46%	29%	10%	0	39%
<i>ALA</i> <i>N = 48</i>	4%	15%	10%	40%	31%	81%
<i>TC + ALA</i> <i>N = 48</i>	2%	8%	6%	31%	53%	90%
<i>Placebo</i> <i>N = 48</i>	37%	50%	13%	0	0	13%

**Tabla 12. Resultados del tratamiento Femiano y cols. 2004.**

Aplicando el test de chi-cuadrado tanto el tratamiento con ALA como la combinación de ALA y TC mostraron mejorías estadísticamente significativas en comparación con la TC aislada y con el placebo; sin embargo los mejores resultados se obtuvieron con la terapia combinada (ALA+TC).

Estos resultados podrían justificar el hacer una distinción entre dos tipos de SBA que podrían requerir un manejo diferente; aquel en el que existe un problema psicológico/psiquiátrico asociado y aquel en el que no. Los autores sugieren que el ALA podría complementar a la TC y ser una alternativa aceptable a los fármacos psicoactivos en los casos en los que exista un problema psicológico de base.

En el 2004 Femiano y cols.<sup>68</sup> también probaron la eficacia del ALA en 40 pacientes. Todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión fueron derivados al psiquiatra y tras esto fueron divididos en dos grupos. En el primer grupo (A) incluyeron a 20 pacientes con algún tipo de problema psicológico de mayor o menor grado que había tomado ansiolíticos al menos 6-12 meses antes de que aparecieran los síntomas del SBA, algunos de los cuales aún seguían en tratamiento con los mismos.

El otro grupo (B) fue formado por 20 pacientes con SBA que presentaban ansiedad crónica pero que nunca habían recibido tratamiento ansiolítico (*Tabla n° 13*).



<i>Grupo</i>	<i>Empeora</i>	<i>Sin cambios</i>	<i>Mejora ligeramente</i>	<i>Mejora notablemente</i>	<i>Resolución</i>	<i>Cualquier mejora</i>
<i>A (ansiolíticos previos) N = 20</i>	20%	35%	35%	10%	0	45%
<i>B (no ansiolíticos) N = 20</i>	0	10%	15%	20%	55%	90%

**Tabla 13. Resultados del tratamiento Femiano y cols. 2004**

A pesar de que los resultados fueron mejores en el grupo B (pacientes que no habían recibido tratamiento ansiolítico) las diferencias no fueron estadísticamente significativas aplicando el test de chi-cuadrado.

Los resultados no son del todo comparables a nuestro estudio ya que todos los pacientes de esta muestra estaban diagnosticados de algún tipo de alteración psicológica por un psiquiatra (falta de autoestima, ansiedad crónica, aislamiento social, etc...).

Carbone y cols.<sup>70</sup> en su estudio comparan la eficacia del ALA puro 800 mg/día frente a ALA 800mg/día unido a un complejo vitamínico y frente a placebo. Tras los dos meses de tratamiento los síntomas disminuyeron en los tres grupos (aproximadamente un 30% de los pacientes mejoró en los tres grupos), sin embargo las diferencias obtenidas entre los tres no fueron estadísticamente significativas.

Comparando este estudio con el nuestro, los resultados de nuestro estudio en el grupo tratado con ALA fueron mayores (64% frente al 30%), sin embargo el efecto placebo en ambos estudios estuvo en torno al 30%.

López-Jornet y cols.<sup>71</sup> comparando ALA 800 mg/día frente a placebo encuentran, al igual que el estudio anterior, mejoras en ambos grupos pero sin obtener diferencias estadísticamente significativas. Los autores encuentran también un importante efecto placebo que atribuyen posiblemente al hecho de que muchos de los pacientes tratados con placebo (14 de 30) que no respondieron bien al tratamiento abandonaron el estudio al mes de comenzar, mientras que en nuestro estudio, dentro del grupo placebo, solo 3 pacientes abandonaron el tratamiento por no cumplir las expectativas.

Por último Cavalcanti y cols.<sup>72</sup> en su ensayo cruzado comparando la eficacia del ALA 600 mg/ día frente a placebo encuentran una reducción de la sintomatología tanto en el grupo estudio como en el grupo control en ambos ciclos, si bien la mejora, tanto para el grupo placebo como para el ALA, fue más marcada en el primer ciclo (1 mes) del tratamiento. Destacar que al mes de tratamiento los pacientes que habían sido tratados con ALA pasaban, tras un periodo de aclaramiento, al grupo placebo y viceversa, con lo cual ningún paciente tomaba ALA durante 2 meses por lo que los resultados no son comparables al resto de los estudios en los que el tratamiento duraba dos meses.

#### ***6.4 Líneas futuras de investigación***

Para conseguir manejar satisfactoriamente cualquier enfermedad es imprescindible conocer la etiología de la misma con el fin de diseñar estrategias encaminadas al control de cualquier factor que pueda estar implicado en la instauración y en el progreso de dicha enfermedad. Por ello sería interesante que las líneas de investigación en cuanto al SBA continuaran centrándose en la etiología de dicha entidad, y más concretamente en la base neurológica y/o endocrina de esta enfermedad que parece haber cobrado importancia en los últimos años.

Además los últimos estudios de Femiano y cols.<sup>27, 28</sup> parecen demostrar la relación entre los síntomas de SBA y la existencia de patología tiroidea por lo que estudios en este sentido podrían ser útiles para diferenciar el SBA “puro” de aquel relacionado con alteraciones tiroideas que podrían requerir actuaciones diferentes.

En cuanto al tratamiento del SBA, a día de hoy, no existen terapias que consigan controlar de manera eficaz los síntomas descritos en todos los pacientes. El ALA parece haber demostrado cierta eficacia, lo cual podría reforzar la teoría neurológica en el SBA; sin embargo los resultados no son concluyentes ya que muchos autores, a pesar de encontrar mejora en sus pacientes tratados con ALA, no encuentran diferencias estadísticamente significativas comparando con placebo. Sería interesante realizar estudios con mayor número de pacientes, ya que en todos los estudios realizados hasta la fecha, la población estudiada ha sido de un tamaño no demasiado grande como para que los resultados estadísticos obtenidos sean del todo fiables y extrapolables.

Así mismo debido al importante efecto placebo que se ha demostrado en estos estudios también sería de interés continuar investigando la importancia de los factores psicológicos, no tanto en la aparición de la enfermedad, sino más bien como un factor perpetuante y agravante de los síntomas, cuyo control por un especialista (psicólogo o psiquiatra) familiarizado con la enfermedad y colaborando, de manera multidisciplinar, con el odontólogo, podría ayudar al manejo de estos pacientes y a lograr un control más satisfactorio de la enfermedad.

En esta misma línea, el análisis de regresión logística aplicado para valorar cómo pueden influir las diferentes variables estudiadas en nuestra muestra en el resultado del tratamiento con ALA, dio como resultado que los pacientes que partía de una situación más complicada al inicio del tratamiento (depresión severa, mayor tiempo de evolución de los síntomas, mayor intensidad de los síntomas, presencia de otros síntomas asociados, etc...) fueron los que respondieron peor al tratamiento con ALA. Esto podría ser útil a la hora de plantearse el manejo de los pacientes con SBA y, quizá, fuera útil tener en cuenta las variables descritas antes de comenzar el tratamiento con el fin de poder predecir, de forma preliminar, los resultados del tratamiento, y recurrir a algún tipo de terapia coadyuvante como puede ser la psicoterapia.

## ***7. CONCLUSIONES***

1. No se detectó ningún factor local, sistémico o psicológico que predominara de manera significativa en la muestra estudiada.
2. El síntoma principal descrito por la mayoría de los pacientes fue la sensación de ardor de la mucosa oral (63,3%) con un tiempo de evolución mayor de un año e intensidad moderada o severa.
3. Más del 70% de los pacientes presentaba además xerostomía y/o disgeusia.
4. Los pacientes en tratamiento con ALA a dosis de 600 mg/día durante dos meses obtuvieron una mejoría estadísticamente significativa en sus síntomas, medidos mediante VAS, comparados con pacientes tratados con placebo.
5. De los pacientes en tratamiento con ALA el 64% refirió algún grado de mejoría al finalizar el mismo. Esta mejoría se mantuvo en el 68,75% de los pacientes al mes de finalizar el tratamiento.
6. También se obtuvo un importante efecto placebo ya que, en este grupo, el 27,6% de los pacientes refirió algún grado de mejoría.
7. Se demostró la existencia de variables, entre las que destacan la depresión, el tiempo de evolución largo y la intensidad de los síntomas, que hacen que los pacientes tratados con ALA tengan menor probabilidad de mejorar. Esto, unido al importante efecto placebo encontrado en el estudio, sugiere la necesidad de valorar las implicaciones psicológicas y/o psiquiátricas que puedan requerir tratamientos coadyuvantes por parte de especialistas.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Vescovi P, Manfredi M, Savi A, Fazzi M, Bonanini M. Burning mouth syndrome. Clinical experience with 75 patients. *Minerva Stomatol* 2000;49:169-77.
2. Silvestre-Donat F.J, Serrano-Martínez C. El síndrome de boca ardiente: revisión de conceptos y puesta al día. *Med Oral* 1997; 2:30-8.
3. Merskey II, Bogduk N. Classification of Headache disorders. 2nd edition. Seattle: International Association for the Study of Pain 2004.
4. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalgia* 2004; 24: 8-160.
5. Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2007;56: 327-40.
6. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:350-4.
7. Rhodus NL, Carlson CR, Miller CS. Burning mouth (syndrome) disorder. *Quintessence Int* 2003;34:587-93.
8. Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climateric and diabetes. *Br Dent J* 1978; 45:9-16.
9. Hakeberg M, Berggren V, Hägglin C, Ahlqvist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 539-43.



10. Forman R, Settle RG, Brightman V, Feldman R. The prevalence by history of burning mouth symptoms among veterans. *J Dent Res* 1989; 68:278.
11. Tourne LPM, Friction JR. Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992 ; 74 :158-67.
12. Gorsky M, Silverman S Jr, 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: 192-5.
13. Bergdahl J, Anneroth G. Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 433-8.
14. Chimenos E, Marques MS. Burning mouth and saliva. *Med Oral* 2002; 7: 244-53.
15. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression and stress. *J Dent Res* 2000; 79: 1652-8.
16. 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: 121-4.
17. Kho HS, Lee JS, Lee EJ, Lee JY. The effects of parafunctional habit control and topical lubricant on discomforts associated with burning mouth syndrome (BMS). *Arch Gerontol Geriatr* 2009.
18. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis* 2009; 15: 255-8.

19. 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: 444-7.
20. Main DMG, Basker RM. Patients complaining of a burning mouth: further experience in clinical assesment and management. *Br Dent J* 1983; 154: 206-11.
21. 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; 11- 252-5.
22. Frutos R, Rodríguez S, Miralles L, Machuca G. Manifestaciones orales y manejo odontológico durante la menopausia. *Med Oral* 2002; 7: 26-35.
23. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 535-40.
24. Lamey PJ, Allam BF. Vitamin status of patients with burning mouth syndrome and the response to replacement therapy. *Br Dent J* 1986; 160: 81-4.
25. Drage LA, Rogers RS 3<sup>rd</sup>. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 2003; 21: 135-45.
26. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Burning mouth disorder (BMD) and taste: a hypothesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: 470-4.
27. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Cuccurullo L, cirillo N. 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: 22-7.

28. Femiano F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 22-5.
29. 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: 167-70.
30. Jerlang BB. Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia-a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 249-53.
31. Hampf G, Vikkula J, Ylipaavalniemi P, Aalberg V. Psychiatric disorders in orofacial dysaesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 402-7.
32. Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. *Br Dent J* 1988; 165: 256-60.
33. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 7-11.
34. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 389-94.
35. 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: 628-33.
36. Jaaskelainen SK, Forsell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997; 73: 455-60.

37. Forsell H, Jaaskelainen S, Tenovuo O, Hinkkas S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002; 99:41-47.
38. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005; 115: 332-7.
39. Lamey PJ, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 590-3.
40. Lamey PJ, Lewis MAO. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 1989; 167: 197-200.
41. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patients management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 275-91.
42. Brown RS, Flaitz CM, Hays GL, Bottomley. Five cases of burning lips syndrome. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17:927-30.
43. Eguia del Valle A, Aguirre Urizar JM, Sagasta Pujana O. Tratamiento del Síndrome de Boca Ardiente: Análisis crítico de la literatura y propuesta de un protocolo. *Revista Vasca de Odontoestomatología* 2002; 12: 24-30.
44. 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: 1-13.

45. 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: 213-5.
46. Humphris GM, Longman LP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a report of two cases. *Br Dent J* 1996; 181: 204-8.
47. Hammaren M, Hugoson A. Clinical Psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent* 1989; 13: 77-88.
48. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome. Successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 385-8.
49. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and Amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 38-43.
50. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 6-11.
51. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 557-61.
52. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, Lalluque JF, Picard P, Pionchon P, Tubert S. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004; 108: 51-7.

53. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 683-6.
54. Campisi G, Spadari F, Salvato A. Il sucralfato in odontostomatologia. Nostra esperienza clínica. *Minerva Stomatol* 1997; 46: 297-305.
55. León-Espinosa S, López-Jornet P, Frutos-Ros R. Síndrome de boca ardiente. Eficacia de la aplicación tópica de capsaicina. Estudio piloto. *Av Odontoestomatol* 2004; 20: 297-304.
56. Spice R, Hagen NA. Capsaicin in burning mouth syndrome: titration strategies. *J Otolaryngol* 2004; 33: 53-4.
57. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 574-9.
58. Ortega JM, Tarín MJ, Sánchez MJ, Quirante MA, Del Hoyo M. Formulación de un gel de capsaicina para empleo en pacientes con dolores postherpéticos. *Farm Clin* 1990; 7: 30-4.
59. Ru-Rong JI, Tarek AS, Shan-Xue J, Raymond S, Clifford JW. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002; 36: 57-68.
60. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 135-40.

61. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 111-4.
62. Toida M, Kato K, Makita H, Long NK, Takeda T, Hatakeyama D, Yamashita T, Shibata T. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 262-8.
63. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev* 2008; 66: 646-57.
64. 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: 274-7.
65. Femiano F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 2002; 51: 405-9.
66. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 267-9.
67. Femiano F, Scully C, Gombos F. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 625-8.
68. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 676-8.
69. Femiano F, Gombos F, Scully C. Síndrome de boca ardiente. Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. *Med Oral* 2004; 9: 8-13.

70. Carbone M, Pentenero M, Carozzo 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: 492-6.
71. 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: 52-7.
72. 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: 254-61.
73. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 35S-40S.
74. Marques-Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarré 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: 301-8.
75. 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: 388-93.
76. Rodríguez de Rivera-Campillo ME, López-López J, Chimenos-Küstner E, Sabater-Recolons MM. Estudio de una muestra de pacientes con síndrome de boca ardiente. *Av Odontoestomatol* 2007; 23: 141-51.
77. 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: 24-8.



78. 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: 48-54.
79. Brailo V, Vuéiaeeviae-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda J, Aeurkoviaie M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 11: 252-5.
80. Hugoson A, Thorstensson B. Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1991; 49: 367-75.

## ***9. ANEXOS***

## ***ANEXO 1***

## ***ANEXO 2***

## ***ANEXO 3***

## ***ANEXO 4***

## ***ANEXO 5***