



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Marcadores Salivales  
en Síndrome de Boca Ardiente

**D.<sup>a</sup> Candela Castillo Felipe**

2021





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA**

### **MARCADORES SALIVALES EN SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE**

**MEMORIA DE TESIS DOCTORAL**

**Doctorando:** Candela Castillo Felipe

**Directoras:** Dra. Pía López Jornet

Dra. Asta Tvarijonavičiute

**2021**



## AGRADECIMIENTOS

*A mis directoras Pía y Asta, por confiar en mí y saber trasmitirme su pasión por la investigación.  
Gracias por vuestro tiempo, vuestro apoyo y vuestra motivación.*

*A mis padres, por ser la mejor guía de vida. Todos mis éxitos son vuestros.*

*A mis hermanos, Teresa y Rafa, por ser para mí un ejemplo de esfuerzo, constancia y superación; Mis apoyos incondicionales. Los mejores compañeros de vida.*

*A mi sobrino Rafa, por llenarme de ilusión cada día esperando conocerte.*

*A Andrés, por cuidarme y apoyarme incondicionalmente.*

*Por saber trasmitirme tranquilidad en los peores momentos. Por estar siempre para mí.*

*A Rocío, por seguir formando parte de mi vida.*

*A mis amigas, en especial a Carmen, por escucharme en cada momento difícil y saber hacer que cada minuto que pasamos juntas merezca la pena.*



# ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	11
ÍNDICE DE TABLAS .....	13
ÍNDICE DE FIGURAS .....	14
RESUMEN .....	15
ABSTRACT .....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE (SBA) .....	20
1.1.1. DEFINICIÓN.....	20
1.1.2. CLASIFICACIÓN .....	21
1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	22
1.1.4. ETIOPATOGENIA EN SBA PRIMARIO.....	22
1.1.5. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO .....	29
1.1.6. TRATAMIENTO SBA .....	31
1.1.7. IMPORTANCIA DE LA SALIVA EN EL SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE .....	36
1.1.8. TÉCNICAS DE ANÁLISIS EN PROTEÓMICA.....	38
1.1.9. PANDEMIA COVID 19 Y SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE .....	39
2. JUSTIFICACIÓN.....	41
3. OBJETIVOS .....	43
4. MATERIAL Y MÉTODO .....	45
4.1. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en: Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral. ....	46
4.1.1. Diseño del estudio.....	46
4.1.2. Descripción de la muestra .....	46
4.1.3. Recolección de datos.....	47
4.1.4. Recogida de muestras de saliva .....	48
4.1.5. Análisis Bioquímico.....	48
4.1.6. Análisis estadístico .....	49

4.2.	Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: .....	50
	Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control. ....	50
4.2.1.	Diseño del estudio.....	50
4.2.2.	Descripción de la muestra.....	50
4.2.3.	Muestra salival .....	51
4.2.4.	Electroforesis bidimensional, Imagen electrónica, Espectrometría de masas en Tandem (EMT).....	51
4.2.5.	Análisis Estadístico y Bioinformático.....	52
4.3.	Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA. ....	53
4.3.1.	Diseño de Estudio.....	53
4.3.2.	Descripción de la muestra.....	53
4.3.3.	Protocolo de desarrollo del estudio: Recogida de datos y variables clínicas.....	55
4.3.4.	Características y aplicación del tratamiento .....	57
4.3.5.	Análisis estadístico .....	59
4.4.	Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA.....	60
4.4.1.	Diseño del estudio.....	60
4.4.2.	Descripción de la muestra.....	60
4.4.3.	Protocolo clínico.....	60
4.4.4.	Análisis estadístico .....	62
5.	RESULTADOS .....	63
5.1.	Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en: Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral. ....	64
5.2.	Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control. ....	70
5.3.	Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA. ....	77
5.4.	Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA.....	87
6.	DISCUSIÓN.....	89
6.1.	Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral. ....	90

6.2. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente: Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control. ....	93
6.3. Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA. ....	96
6.4. Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA.....	101
7. CONCLUSIONES .....	104
8. PERSPECTIVAS DE FUTURO .....	106
9. BIBLIOGRAFÍA.....	108
10. COMUNICACIONES Y ARTÍCULOS RELACIONADOS CON LA TESIS .....	117
ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	118
ANEXO II. INFORME COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA .....	124
ANEXO III. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE VARIABLES CLÍNICAS .....	126



## ABREVIATURAS

<b>AAs/sAA</b>	Alfa Amilasa Saliva
<b>CBB</b>	Tinción Azul de Comassie
<b>CC4</b>	Complemento C4
<b>CCDC25</b>	Dominio en espiral que contiene proteína 25
<b>EHA</b>	Escala Hospitalaria Ansiedad
<b>EHD</b>	Escala Hospitalaria Depresión
<b>EMT</b>	Espectrometría de masas en tándem
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>FCN</b>	Factor de Creimiento Neural
<b>FRAP</b>	Potencial Reductor Férrico
<b>FSH</b>	Hormona Folículo estimulante
<b>GO</b>	Ontología génica
<b>Hp</b>	Haptoglobina
<b>IEF</b>	Isoelectroenfoque
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IL 18</b>	Interleucina/Interleukina 18
<b>IPG</b>	Gradientes de pH inmovilizado
<b>KLK-13</b>	Kalikreína 13
<b>LG</b>	Lengua geográfica
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>LPO</b>	Liquen Plano Oral
<b>LSD1</b>	Dimetilasa específica de lisina 1
<b>MIP-4</b>	Proteína Inflamatoria de macrófagos 4
<b>MMP-9</b>	Matriz Metaloproteinasas 9
<b>P2X<sub>3</sub></b>	Receptores purinérgicos 2X <sub>3</sub>
<b>PANTHER</b>	Protein Analysis Through Evolutionary Relationships
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PEDF</b>	Factor derivado del epitelio pigmentario
<b>PSC</b>	Escala afrontación y catastrofización del dolor
<b>PSQ-1</b>	Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburg
<b>SAP</b>	Proteína Amiloide Sérica

<b>SBA</b>	Síndrome de Boca Ardiente
<b>SD</b>	Desviación Estándar
<b>SDS- PAGE</b>	Dodecil sulfato- Gel de Poliacrilamida
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TQS</b>	Test Cuantitativos Sensoriales
<b>TRPV1</b>	Receptores Potencial Transitorio 1
<b>α-1AT</b>	Alfa 1 Antitripsina

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1</b>	Etiología SBA secundario
<b>Tabla 1.2</b>	Clínica SBA
<b>Tabla 1.3</b>	Tratamiento SBA
<b>Tabla 5.1</b>	Características Generales entre grupos.
<b>Tabla 5.2</b>	Datos de Mediana y rango de marcadores salivales en controles sanos y grupo Síndrome de Boca Ardiente .
<b>Tabla 5.3</b>	Correlación de variables clínicas y salivales ajustada por edad y sexo
<b>Tabla 5.4</b>	Spots identificados en espectrometría de masas. Las cantidades se expresan con Mediana (percentil 25-75)
<b>Tabla 5.5</b>	Comparación de EVA ARDOR antes y después de administración de tratamiento
<b>Tabla 5.6</b>	Comparación EVA ARDOR entre grupos antes y después de tratamiento
<b>Tabla 5.7</b>	Comparación medias Test Xerostomía Thomson y cols antes y después de cada tratamiento
<b>Tabla 5.8</b>	Comparación medias drenaje antes y después de cada tratamiento
<b>Tabla 5.9</b>	Comparación medias OHIP-14 antes y después de cada tratamiento
<b>Tabla 5.10</b>	Comparación cambios de OHIP-14 entre tratamientos
<b>Tabla 5.11</b>	Comparación medias de nº de localizaciones de ardor antes y después de cada tratamiento
<b>Tabla 5.12</b>	Comparación cambios en nº de localizaciones de ardor entre tratamientos
<b>Tabla 5.13</b>	Evaluación de los cambios en alteración del gusto después de la administración de Melatonina, Clonacepam y Placebo
<b>Tabla 5.14</b>	Comparación variables COVID-19. $p < 0,05$
<b>Tabla 5.15</b>	Coefficiente de correlación entre variables. Correlación Spearman ( $r/p < 0,05$ ).

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.1** Regulación de la secreción de Melatonina y mecanismos de acción para la promoción de analgesia
- Figura 4.1** Diagrama de flujo de pacientes
- Figura 4.2** Forma de administración de Melatonina y Placebo
- Figura 5.1** Drenaje salival, alfa amilasa salival, Inmunoglobulina A, en controles (n=31) y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente
- Figura 5.2** Alfa amilasa salival (AAs;), inmunoglobulina A (IgA) and proteína inflamatoria de macrófagos- 4 (MIP4) corregidos según cantidad de fluido salival en controles y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente
- Figura 5.3** Alfa amilasa salival (AAs), Ácido Úrico y Potencial reductor férrico (FRAP) corregido según proteínas totales en controles y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente
- Figura 5.4** Representación de Electroforesis bidimensional de las proteínas salivales de pacientes con SBA (imagen superior) y control (imagen inferior)
- Figura 5.5** Representación bidimensional de los componentes del análisis estadístico (PLS-DA) observándose una separación clara entre control y SBA
- Figura 5.6** Gráficos circulares que representan función molecular, componente celular, procesos biológicos y tipos de proteínas encontradas en la muestra según el sistema de clasificación PANTHER
- Figura 5.7** Cambios en la Alteración del gusto grupo 1º/2º Visita
- Figura 5.8** Duración del alivio de los síntomas en los diferentes grupos de tratamiento
- Figura 5.9** Efectos Adversos

## RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Boca Ardiente se caracteriza por síntomas de ardor intraoral sin lesiones clínicas que lo justifiquen. Su etiología sigue siendo desconocida, aunque se relacionan varios factores que pueden actuar como precipitantes de la enfermedad: Estado psicológico, diversas alteraciones nerviosas o factores hormonales. Su tratamiento se sigue investigando, ya que, a pesar de la aplicación de diversas terapias, ninguna ha resultado ser lo suficientemente efectiva en todos los pacientes. Por ello, es evidente la necesidad de encontrar biomarcadores que ayuden a comprender la etiología de esta entidad y permitan la monitorización y seguimiento de estos pacientes. Así mismo, estos biomarcadores pueden ser de utilidad para comprobar la efectividad de nuevas terapias y prevenir la evolución de un brote en una situación de estrés con potencial de desencadenar o empeorar la enfermedad, un ejemplo reciente de ello fue el inicio de la pandemia Covid-19.

**Objetivos** Estudiar los marcadores salivales relacionados con Síndrome de Boca Ardiente. Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en SBA. Estudiar la respuesta al estrés durante la pandemia Covid-19 en pacientes que padecen SBA.

**Material y Método:** Para la determinación de biomarcadores salivales se utilizaron muestras de saliva completa no estimulada obtenida con la técnica de drenaje en las que se analizaron 11 marcadores relacionados con inflamación e inmunidad frente a variables clínicas. Del mismo modo, se aplicó la técnica de electroforesis bidimensional para obtener un perfil proteómico de la saliva de 11 pacientes con SBA. La respuesta al tratamiento con Melatonina se evaluó en 23 pacientes frente a un grupo tratado con Clonacepam (n=16) y un grupo Placebo (n= 25). Evaluándose diversas variables clínicas como el grado de ardor antes y después del tratamiento administrado. Para evaluar la afectación de la pandemia en el SBA se incluyeron un total de 40 pacientes en los que se evaluó el cambio de variables clínicas relacionadas con dolor y estado psicológico antes y después del inicio de Covid-19.

**Resultados:** Se encontraron niveles significativamente más altos de: AAS, IgA y MIP-4 y significativamente más bajos de ácido úrico y FRAP en saliva de pacientes con SBA respecto a control, estos marcadores estaban relacionados positivamente con dolor, calidad de vida y ansiedad. En el análisis proteómico se obtuvieron cambios en niveles de AAs, Inmunoglobulinas, inhibidor elastasa leucocitaria y dominio en espiral que contiene proteína 25. Melatonina y Clonacepam obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en la reducción del grado ardor. Los pacientes con SBA mostraron un empeoramiento significativo de variables clínicas de ansiedad y ardor después del inicio de la pandemia.

**Conclusiones:** La saliva podría considerarse un fluido biológico apropiado para el diagnóstico, estudio y control de Síndrome de Boca Ardiente. La Melatonina puede suponer una alternativa de tratamiento en SBA, pero son necesarios más estudios para esclarecer su efectividad respecto a Placebo. La aplicación tópica de Clonacepam sigue siendo una de las primeras elecciones para el tratamiento farmacológico de esta enfermedad. El inicio de la pandemia COVID-19 ha actuado como un desencadenante para el empeoramiento de los patrones de ansiedad, calidad del sueño e intensidad de ardor en pacientes con SBA.

**Palabras clave:** *Síndrome de Boca Ardiente; Proteómica; Saliva; Melatonina; Covid-19*

## ABSTRACT

**Introduction:** Burning Mouth Syndrome is characterized by intraoral burning symptoms without justifying clinical lesions. Its etiology remains unknown, although there are several factors which can act as triggers of the disease: psychological state, different nervous disorders or hormonal factors. Despite the application of different therapies, none has proven to be effective enough in all SBA patients, therefore treatment is still being investigated. Consequently, the need to find biomarkers that help us understand the etiology of this entity and allow the monitoring and follow-up of these patients is evident. Likewise, these biomarkers can be useful to verify the effectiveness of new therapies and to prevent an outbreak in a stressful situation which can trigger or worsen the disease. A recent example of this is the beginning of the Covid-19 pandemic.

**Objectives:** Study of salivary markers related to Burning Mouth Syndrome. Evaluate a Melatonin and Clonazepam treatment versus placebo in BMS. Study the response to stress during Covid-19 pandemic in BMS patients.

**Material and Method:** For the salivary biomarkers settings, 11 markers related to inflammation and immunity against clinical variables were analyzed in unstimulated complete saliva samples using the drainage technique. Two dimensional electrophoresis technique was applied to obtain a saliva proteomic profile of 11 patients with SBA. The treatment response with Melatonin was evaluated in 23 patients against clonazepam group (n=16) and placebo group (n=25). Various clinical variables such as burning degree were evaluated before and after treatment. A total of 40 BMS patients were included to evaluate the impact of the pandemic, clinical variables related to pain and psychological state was evaluated before and after the beginning of Covid-19.

**Results:** Significantly higher levels of: sAA, IgA and MIP-4 and significantly lower levels of uric acid and FRAP were found in saliva of BMS patients compared to control, these markers were positively related to pain, quality of life and anxiety. Different levels of sAA, immunoglobulins, leukocyte elastase inhibitor and coiled-coil domain containing protein 25 were obtained in the proteomic analysis. Melatonin and Clonazepam obtained statistically significant differences with respect to placebo in the reduction of burning symptoms. BMS patients showed a significant worsening of anxiety and burning intensity after the beginning of the pandemic.

**Conclusions:** Saliva could be considered an appropriate biological fluid for the diagnosis, study and control of Burning Mouth Syndrome. Melatonin can be an alternative treatment for SBA, but more studies are needed to clarify its effectiveness compared to placebo. Topical application

of Clonazepam continues to be one of the first choices of treatment for this disease. COVID-19 pandemic has acted as a trigger for increased anxiety, sleep quality, and burning intensity in patients with SBA.

**Keywords:** *Burning Mouth Syndrome; Proteomics; Saliva; Melatonin; Covid-19*

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## **1.1. SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE (SBA)**

### **1.1.1. DEFINICIÓN**

En las últimas décadas el estudio del Síndrome de Boca Ardiente (SBA) ha ocasionado la evolución del concepto que lo define.

Según algunos autores, esta patología comenzó a describirse en 1620, cuando Viger sugiere el nombre de reumatismo lingual, en años posteriores se le atribuyen diferentes acepciones: glosalgia, neuralgia lingual o ulceración imaginaria de la lengua (1,2).

Fue en 1885 cuando Kaposi introdujo el término glosodinia (utilizado en la actualidad), el cual, se definió como cualquier sensación dolorosa ubicada en la lengua, sin incluir matices etiológicos ni asociación con otros síntomas (1).

Posteriormente, Verneuil separó la sensación de ardor/quemazón de otros dolores linguales, y se describió este síntoma como parte de otras entidades orales: liquen plano oral (LPO), lengua geográfica (LG), candidiasis oral o como producto de alteraciones sistémicas como anemias o deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (2,3).

Tras comprobar la existencia de pacientes que presentaban ardor tanto en lengua como en otras localizaciones de la cavidad oral, con ausencia de signos clínicos que lo justificasen y sin alteraciones sistémicas evidentes, se acuñó el término: “Síndrome de Boca Ardiente” (1).

En la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (2018) (International Headache Society-IHS), el síndrome de boca ardiente es definido como:

“Sensación de ardor o disestesia intrabucal que recurre de manera diaria durante más de dos horas/día en un período superior a tres meses sin lesiones causales clínicamente evidentes”. (4)

Desde la Asociación Internacional de estudio del Dolor (International Association for Study of Pain-IASP) lo definen como:

“Condición crónica de ardor en la mucosa oral sin causa aparente que lo justifique” (5).

En la literatura podemos encontrar otros términos utilizados para referirse al SBA: glosodinia idiopática ó glosopirosis idiopática (si se localiza en lengua) y estomatodinia idiopática, estomatopirosis, si afecta a otros tejidos orales (1,6). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos términos se refieren exclusivamente a la sensación de ardor, escozor,

quemazón o picor que manifiestan los pacientes, olvidando el resto de características que abarca la entidad, por ello el término más utilizado en la actualidad es Síndrome de Boca Ardiente.

### 1.1.2. CLASIFICACIÓN

La clasificación del SBA ha sido motivo de discrepancia de diversos autores, debido a su complejidad clínica y etiología (hasta el momento) desconocida.

En 1989, Lamey y Lewis sugieren dividirlo en tres tipos atendiendo a los periodos de presentación de síntomas durante el día (7):

- *Tipo I.* Ardor que se incrementa durante el día alcanzando un pico de intensidad en la tarde que desaparece durante la noche.
- *Tipo II.* Caracterizado por alteraciones sensoriales continuas que no desaparecen durante el sueño
- *Tipo III.* Caracterizado por síntomas intermitentes con periodos libres de dolor durante el día.

Más adelante, en 2003 Scala A y cols proponen dos tipos atendiendo a la etiología (8):

- *SBA primario:* Sensación de ardor sin causa aparente o justificable tanto local como sistémica.
- *SBA secundario:* Existe una causa local o sistémica que justifique la sensación de ardor oral (Tabla 1.1).

En la actualidad, este último es el más utilizado.

Es importante destacar, que tanto la definición como los criterios diagnósticos y la clasificación siguen sometidos a un constante debate debido al desconocimiento de la etiología y la variabilidad en la presentación de síntomas. Esto ocasiona una dificultad añadida en la comparación de estudios realizados entre autores, ya que pueden atender a criterios diferentes en inclusión y exclusión de sujetos (8).

**Tabla 1.1- Etiología SBA secundario**

<b>INFECCIOSO</b>	<b>AUTOINMUNE</b>	<b>ORIGEN SISTÉMICO</b>	<b>LOCAL</b>
CANDIDIASIS	LIQUEN PLANO ORAL	DEFICIENCIA HIERRO	TRAUMA (PROTESIS MAL AJUSTADAS)
	SD SJOGREN (SBA POR HIPOSIALIA)	DEFICIENCIA B <sub>12</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	RESTAURACIONES CON BORDES TRAUMATICOS EN TEJIDOS BLANDOS
		DEFICIENCIA ZINC	XEROSTOMIA (RADIOTERAPIA, FÁRMACOS)
		DEFICIENCIA AC FOLICO	ALERGIA A MATERIALES ODONTOLÓGICOS (ESTOMATITIS DE CONTACTO)
		DIABETES	PARAFUNCIÓN
		ALTERACIONES TIROIDEAS	GALVANISMO

### 1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Como se ha descrito con anterioridad, la variabilidad en la definición y clasificación de esta entidad, dificulta el estudio de la epidemiología. Algunos autores sugieren que la prevalencia de este Síndrome varía de un 0,6% a un 15%, situándose en una media del 3,7% (9,10) y se presenta mayoritariamente en mujeres peri-post menopaúsicas, con una proporción respecto a hombres de 7:1 a 9:1. (6,9,10). Es extremadamente raro encontrar este Síndrome en menores de 35 años y no se ha descrito su presentación en niños o adolescentes (10).

En 2014, Kohorst JJ, estimó una tasa de incidencia de 11,4 casos por 100.000 persona/año: 18,8 casos por 100.000 persona/año en mujeres, y 3.7 casos por 100.000 persona/año en hombres en población caucásica (11).

### 1.1.4. ETIOPATOGENIA EN SBA PRIMARIO

La etiología del Síndrome de Boca Ardiente primario sigue siendo a día de hoy una incógnita. Debido a las manifestaciones clínicas de la enfermedad se han planteado diversos mecanismos etiológicos, que en numerosas ocasiones se encuentran con la dificultad de poder responder a la totalidad de los síntomas. Así pues, hasta el momento, se reconoce un origen multifactorial del cuadro, incluyendo los patrones mencionados anteriormente: cuadros ansioso/depresivos, mala calidad del sueño o la implicación hormonal femenina debido a la edad de aparición y su mayor incidencia en mujeres (10).

Aunque estas vías han sido estudiadas y se pueden relacionar con la aparición de los síntomas, no han sido suficientes para determinar el origen exacto del inicio de la enfermedad, por ello, en la actualidad, los esfuerzos se centran en dilucidar las alteraciones neurológicas tanto a nivel central como periférico, que subyacen en estos pacientes, y cómo se asocian con los patrones ya conocidos de ansiedad, depresión o estrés para precipitar la aparición del cuadro (9,12).

A continuación, se describen las diferentes alteraciones neuropatofisiológicas que se han descrito en relación con SBA primario:

a) *Alteraciones Sistema Nervioso Periférico*

a. Neuropatía de Fibras terminales de pequeño diámetro

Las fibras terminales de pequeño diámetro involucran varios subtipos: Fibras A (mielínicas) y fibras C (amielínicas). Aunque todas las fibras A están recubiertas por una vaina de mielina, el grosor de esta es variable, lo que condicionará el tipo de estímulo nervioso que transmiten, por ello, las fibras A $\alpha$  y A $\beta$  (mayor espesor de mielina) transmiten los estímulos táctiles y de presión actuando como mecanorreceptores, mientras que las A $\delta$  (fino espesor de mielina) se encargan de transmitir estímulos fríos actuando como termorreceptores; por otro lado, las fibras C (amielínicas) se encargan de la transmisión de estímulos calientes (13,14).

La transmisión dolorosa se lleva a cabo principalmente por las fibras C, aunque también pueden participar las fibras A $\delta$ . Por tanto, las fibras C y A $\delta$  actúan como termorreceptores y nociceptores (13).

Algunos autores consideran un requisito esencial para el desarrollo de dolor neuropático que exista daño en estas fibras nerviosas terminales, principalmente en fibras A $\delta$  y C. Para medir su actividad se deben realizar Test Cuantitativos Sensoriales (TQS), orientados a obtener datos sobre estimulación térmica, dolorosa o ambas (14).

En el año 1987, se realiza el primer estudio que incluye el Test Cuantitativo Sensorial del Dolor (TQS) para evaluar la sensibilidad táctil y térmica en la zona orofacial, incluyendo el área lingual, en él se obtiene que los pacientes que sufren SBA primario presentan un menor umbral para la percepción de estímulos calientes, o lo que es lo mismo, una mayor sensibilidad ante estímulos calientes (14), este hallazgo resulta inespecífico y puede encontrarse vinculado al dolor crónico, neuropático o de origen musculoesquelético (9).

Otros autores siguieron realizando estudios para esclarecer el origen, obteniendo resultados controvertidos: Yilmaz Z y cols, llevaron a cabo la estimulación somatosensorial lingual en

pacientes con SBA primario comparándolo con un grupo control, obteniendo un aumento de sensibilidad e hiperalgesia ante los estímulos fríos y una mayor sensibilidad ante los calientes en los pacientes con SBA (12). En contraposición a estos resultados, existen estudios que no encuentran diferencias significativas en los umbrales de percepción de estímulos térmicos en pacientes con SBA respecto a un grupo control, e incluso otros que revelan hipoestesia ante estímulos fríos o calientes. Esta variabilidad puede deberse a la variedad de métodos que se utilizan para producir los estímulos (15) o a los criterios de inclusión utilizados pudiendo englobar pacientes que padezcan un SBA secundario (9).

La mayoría de los estudios demuestran alteraciones en la percepción de los estímulos térmicos, (Negativas: hipoestesia, hipoalgesia; Positivas: hiperestesia e hiperalgesia) (16–18). Estos signos negativos han sido observados hasta en el 76% de pacientes con SBA primario a lo largo de la zona innervada por el Nervio Lingual (16), lo que sugiere una neuropatía de fibras pequeñas terminales periféricas y/o desafrenciación de las vías trigeminales centrales (18).

La pérdida de sensibilidad derivada de las fibras terminales ha sido considerada como un marcador de dolor neuropático; en referencia al SBA, se sugiere una activación de las fibras C en ausencia de función de fibras A $\delta$  (19).

Por otro lado, existen estudios que demuestran la pérdida de fibras nerviosas epiteliales en mucosa lingual de pacientes que padecen SBA (12,20). Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela debido al número de casos incluidos y a la diferencia de edad entre casos y controles (19), este aspecto es particularmente importante, puesto que después de los 45 años de edad, las papilas linguales pueden atrofiarse e incluso reducir su número, ocasionando con ello, menor número de pequeñas fibras nerviosas epiteliales en lengua (21).

En los estudios que llevaron a cabo análisis inmunohistoquímicos en muestras biopsiadas de mucosa lingual, se hallaron un aumento de Receptores de Potencial Transitorio Tipo I (TRPV1), así como de receptores purinérgicos (P2X<sub>3</sub>) en las fibras remanentes mielínicas subepiteliales. También se encontró aumentada la expresión del Factor de Crecimiento Neural (FCN). El TRPV1 actúa como receptor de calor y Capsaicina (sustancia que se utiliza para la estimulación del sabor picante y como tratamiento de algunos dolores neuropáticos), el TRPV1 está regulado por el FCN y un aumento de ambos puede suponer que actúen como receptores nociceptivos correlacionándose con la intensidad en la percepción de dolor en pacientes con SBA (18,20,22).

- b. Neuropatía Trigeminal Subclínica Mayor (V) y afectación de Cuerda del Tímpano (VII)

La afectación de ramas mayores a nivel periférico trigeminal se ha descrito en relación con la disminución del reflejo palpebral, observada a través de la estimulación del Nervio Supraorbitario (V1) en un 20% de los pacientes que presentan SBA, este hallazgo, sugiere una alteración del sistema trigeminal más allá de la cavidad oral (23).

Otro de los argumentos que avala la existencia de una neuropatía periférica trigeminal, es el alivio de los síntomas de SBA en un 50% de los pacientes tras la anestesia del N. Lingual, bloqueando la transmisión nerviosa de origen periférico y por tanto, eliminando temporalmente la sintomatología (9,18). En el 50% de pacientes restante, se sugiere una afectación del SNC en las vías moduladoras del dolor que se abordará posteriormente (18).

Atendiendo a las zonas de afectación del SBA, se puede deducir que a parte de la afectación de las ramas trigeminales, otras, como la Cuerda del Tímpano (VII) posiblemente jueguen un papel esencial en la presentación y el desarrollo de los síntomas (18), esta rama del nervio facial inerva los dos tercios anteriores de la lengua, responsabilizándose del sentido del gusto a través de la inervación de las papilas fungiformes y foliadas en punta, laterales y dorso lingual (21).

Algunos autores han encontrado que la anestesia tópica en la cavidad oral disminuye los síntomas de disgeusia, sugiriendo que el origen de la alteración del gusto en estos pacientes está producida por las vías aferentes que dependen de la Cuerda del Tímpano, sin embargo, esta aplicación intensifica el ardor en al menos un tercio de los pacientes con SBA (24). Otros estudios exponen que las fibras derivadas de esta rama nerviosa responden también a estímulos térmicos y mecánicos, actuando como controlador inhibitorio del dolor en las fibras vecinas trigeminales (18). Este hecho, explicaría por qué los síntomas principales se localizan en los dos tercios anteriores de la lengua y normalmente respetan el tercio posterior, el cual está inervado por el N. Glossofaríngeo (21).

- b) Alteraciones en Sistema Nervioso Central (SNC): Percepción del dolor y estado psicológico*

Los signos neurofisiológicos como la ausencia de respuesta de un 50% de pacientes ante la anestesia del Nervio Lingual, y la pérdida del reflejo palpebral, sugieren alteraciones en los sistemas de modulación, percepción y control del dolor en el SNC en Síndrome de Boca Ardiente (18,19).

Algunos autores han observado una intensidad de dolor significativamente más alta y mayor duración del estímulo tras la aplicación de capsaicina en el paladar duro en pacientes con SBA primario respecto a un grupo control. Estos hechos sugieren una alteración en el tiempo de duración de la estimulación de las fibras nerviosas, así como en los controles inhibitorios del dolor a nivel central (19,25).

Jääskeläinen S y cols, han estudiado el papel de las vías dopaminérgicas inhibitorias en la relación con la sintomatología del SBA primario, el primer ejemplo que describen, es la ya nombrada, disminución del reflejo palpebral, que puede explicarse por una vía inhibitoria dopaminérgica deficiente e incapaz de controlar el complejo trigeminal en el tronco encefálico (19).

Se propone que la vía nigroestriatal de la dopamina juega un papel esencial en la modulación del dolor a través de la expresión de receptores de dopamina D2 y D3, junto con la cantidad de secreción de la misma (25). Si se parte de la hipótesis de que la unión de la dopamina a sus receptores D2 y D3 ocasiona una inhibición del estímulo doloroso que se traduce en un aumento de los umbrales del dolor, se deduce que ante una alta disponibilidad de receptores D2 y D3 libres hay una deficiencia de secreción endógena de dopamina que ocasiona una pérdida de la inhibición dolorosa y por tanto niveles más altos de dolor (25).

En los pacientes que padecen SBA, se ha encontrado una disminución en la producción de fluorodopa, junto con un aumento de receptores libres D2 y D3 en el putamen, estos hallazgos recuerdan a las manifestaciones tempranas de la Enfermedad de Parkinson (18,25) y avalan la teoría de la disminución de la eficacia de los sistemas inhibitorios dopaminérgicos, que predisponen a los sujetos al desarrollo de dolor neuropático. Por otro lado, se ha descrito que las alteraciones en la vía nigroestriatal y la baja secreción de dopamina, inducen sensaciones de alodinia a lo largo del territorio Trigeminal (9,19), esto podría explicar junto con los daños periféricos descritos anteriormente la respuesta dolorosa ante estímulos inocuos en los pacientes con SBA primario (9).

Otra característica presente en la clínica del SBA primario, es la atenuación de los síntomas durante el sueño y en la mayoría de los casos el patrón de empeoramiento a lo largo del día (10), estos hechos, pueden atender a un razonamiento lógico en relación con el aumento de secreción de dopamina durante los periodos de sueño nocturnos, aumentando la inhibición de la percepción dolorosa y provocando una mejora al despertar, que va desapareciendo a lo largo del día por la disminución de la secreción (25). Puesto que la dopamina se encarga de la regulación de numerosas funciones a nivel del sistema límbico: humor, personalidad, estados de ánimo o capacidades cognitivas, se puede deducir que en personas con unos bajos niveles de

secreción podemos encontrar diversas condiciones asociadas como depresión, ansiedad u otras comorbilidades psiquiátricas que suelen acompañar al SBA (25).

Algunos autores han propuesto la división de pacientes con SBA en dos grupos diferentes atendiendo a si presentan o no alteraciones en el patrón psicológico, relacionándolo en el caso afirmativo con una implicación del SNC (9). Si bien, es cierto, que los dolores neuropáticos y/o crónicos suelen presentarse asociados a este tipo de manifestaciones psicológicas (19,25), y supone un verdadero reto establecer cuál de las dos condiciones es la causa y cual la consecuencia.

La literatura describe de manera amplia la presencia de patrones psicológicos de ansiedad, depresión, cancerofobia o catastrofización del dolor en pacientes que padecen SBA respecto a grupos control (26–29) , incluso algunos estudios exponen que las alteraciones psicológicas se presentan con mayor frecuencia en SBA que en otras entidades que cursan con dolor crónico (26). Las situaciones estresantes o que provoquen una alteración emocional en personas susceptibles pueden actuar como detonantes para el desarrollo de dolor neuropático, lo que favorece, estados de ansiedad y depresión que actúan como mediadores para la cronificación del dolor (30). En el caso del SBA, es frecuente, que su aparición se precipite después de un suceso traumático o estresante (muerte de un familiar, divorcio...) sin embargo, no se ha podido explicar con certeza la relación causa-efecto del Síndrome con el estado psicológico (27).

Se han realizado estudios que intentan encontrar una explicación fisiológica a los patrones psicológicos buscando un modelo de activación cerebral al estimular áreas afectadas por el SBA, un ejemplo es el de Kohashi R y cols, en el que encontraron un aumento en la activación de diferentes puntos de la corteza cerebral, hipocampo y cerebelo en pacientes con SBA tras la aplicación de calor en el labio inferior con respecto a un grupo control (31). La activación de estas zonas fue mayor al estimular áreas inervadas por la rama trigeminal con respecto a otras partes del cuerpo como la mano, lo que hace referencia a una pérdida de inhibición por parte del SNC; todas las áreas que se vieron implicadas jugaban un papel esencial en la percepción y modulación del dolor, así como, en el funcionamiento del sistema límbico codificando la respuesta emocional (31). En este mismo estudio, sus autores refieren cambios en el volumen y concentración de sustancia gris en regiones asociadas con las emociones y que se encuentran alteradas en otros dolores crónicos, esta alteración se asocia con el desarrollo de estrés psicológico y ansiedad; del mismo modo, se encuentran un aumento en la conexión entre estas áreas en los pacientes que padecen SBA, lo que se ha relacionado con la severidad de estados depresivos (31).

Por otro lado, se ha evidenciado una mayor conexión entre la corteza prefrontal ventromedial (encargada del afrontamiento del estrés, empatía, toma de decisiones...etc) y la amígdala (regulador principal de emociones, miedo y conductas) en pacientes con SBA; Concluyendo que cuanto mayor es el tiempo de evolución del SBA mayor es la conexión entre estas estructuras asociándose a mayores grados de ansiedad, miedo y peor calidad de sueño (32). Del mismo modo, se encuentra una relación inversa entre la severidad de los síntomas de SBA y la cantidad de sustancia gris en la corteza prefrontal, esta última disminuida en SBA respecto a un grupo control, al mismo tiempo que se relaciona la disminución de la sustancia gris en esta área con procesos de ansiedad y depresión (32).

Por tanto, empiezan a ser cada vez más relevantes los hallazgos fisiológicos que explican la relación entre los estados psicológicos y la presencia de SBA vinculándose en su aparición y evolución.

### c) *Factores hormonales*

Debido a la epidemiología del SBA (mayor frecuencia en mujeres peri-postmenopausicas) se ha atribuido un papel en la etiología de la enfermedad a las alteraciones hormonales que se sufren las mujeres durante este periodo (33). Proponiendo, algunos autores, que la disminución estrogénica brusca durante la menopausia puede dificultar la regeneración de fibras nerviosas dañadas, ya que los estrógenos juegan un papel neuroprotector, promocionando la analgesia y modulando la nocicepción a lo largo de la vida de la mujer (9,33).

Así mismo, la mucosa oral posee abundantes receptores estrogénicos y por tanto, los cambios en la secreción hormonal al combinarse con otros factores, se han asociado a la aparición de diversas enfermedades en la cavidad oral que comparten un pico de prevalencia entre la población de mujeres peri-postmenopáusicas, por ejemplo el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el Liquen Plano Oral (34).

Algunos autores como Lee Y y cols, encontraron relación entre niveles aumentados de FSH y LH y niveles bajos de estradiol en pacientes que padecían SBA y tenían problemas de sueño con respecto a pacientes que padecían SBA sin problemas de sueño. Lo que a su vez estaba relacionado con una mayor intensidad de ardor (34).

En relación con la implicación dopaminérgica tratada anteriormente, se afirma que al disminuir la cantidad de factores neuroprotectores (en este caso estrógenos) los centros secretores de dopamina sufren daños con mucha facilidad debido a su alta sensibilidad. Lo que podría explicar la aparición del SBA de manera predominante en la etapa pre-postmenopáusica (9).

Del mismo modo, se han encontrado altos niveles de cortisol en pacientes que padecen SBA derivados de estados de estrés y ansiedad mantenida en el tiempo, las cantidades elevadas de esta hormona de manera continuada pueden producir daño neuronal y ayudar a la perpetuación de dolor crónico (35).

### 1.1.5. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del Síndrome de Boca Ardiente primario constituyen un cuadro patológico difícil de estudiar y clasificar.

Los pacientes que presentan esta patología en muchas ocasiones no reúnen todos los síntomas descritos aunque pueden desarrollarse de forma variable a lo largo del transcurso de la enfermedad (35) (Tabla 1.2).

En la mayoría de casos los síntomas de ardor/picor/escozor/quemazón comienzan en el tercio anterior de la lengua presentándose de manera bilateral y simétrica (6).

En otros casos puede asociarse la presentación en lengua con paladar, así como en mucosa labial principalmente inferior, cuando esto ocurre es frecuente que el paciente refiera inflamación de mucosa labial inferior, y sensación de presentar “pequeños granos” que se inflaman y desinflan. Raramente pueden referir ardor o picor en paladar blando y garganta (2).

Otro de los síntomas más frecuentes es la alteración gustativa, en la que se refiere sabor salado, amargo o metálico. Esto puede ocasionar insatisfacción con la alimentación y en muchos casos condiciona el consumo de alimentos que antes de la aparición de la enfermedad eran habituales (9).

Uno de los aspectos importantes a tener en cuenta para el diagnóstico de la enfermedad, es que en la mayoría de los casos el ardor va aumentando conforme avanza el día, es decir, el paciente inicia el día sin síntomas o muy atenuados y conforme va transcurriendo la jornada empiezan a instaurarse, siendo las 6-7 de la tarde el pico de mayor intensidad. En general, el SBA primario no interrumpe el sueño y desaparece o disminuye notablemente durante las comidas (2).

El inicio de los síntomas suele ser espontáneo, en muchos casos los pacientes lo relacionan con la ingesta de algún alimento ácido (piña, naranja...), un tratamiento odontológico o una situación que les haya provocado un cambio en su estado anímico (muerte de un familiar, divorcio, despido...) (10).

Junto con la sintomatología local del SBA se presenta con frecuencia un patrón de personalidad específico en estos pacientes que les hace más susceptibles a estados de ansiedad/depresión.

Muchos estudios han relacionado estos niveles con la presentación de síntomas. En concordancia con este apartado, cabe mencionar la mala calidad de sueño que ellos mismos refieren, con dificultad para conciliarlo, despertares frecuentes y cansancio o somnolencia diurna (27) que se relaciona con el desarrollo de SBA (1).

**Tabla 1.2. Clínica SBA**

SÍNTOMAS LOCALES	PATRÓN SISTÉMICO	PATRÓN DE PRESENTACIÓN
ARDOR 2/3 ANTERIORES LENGUA	ANSIEDAD/ESTRÉS	INICIO ESPONTÁNEO (ALIMENTOS ÁCIDOS, INTERVENCIÓN ODONTOLÓGICA, ESTADO DE ANSIEDAD/DEPRESIÓN..)
ARDOR EN PALADAR	DEPRESIÓN	NO INTERRUMPE EL SUEÑO
ARDOR EN LABIOS	MALA CALIDAD DE SUEÑO	MEJORÍA AL DESPERTAR
ARDOR EN GARGANTA	MUJERES MENOPÁUSICAS O POSTMENOPÁUSICAS	EMPEORA A LO LARGO DEL DÍA
INFLAMACIÓN Y “GRANOS” EN LABIO INFERIOR		MEJORA DURANTE LA MASTICACIÓN (EN UN ALTO PORCENTAJE DE CASOS)
SABOR AMARGO/METÁLICO/SALADO		
SENSACION DE BOCA SECA (XEROSTOMIA)		

El diagnóstico del SBA primario puede suponer un verdadero desafío para el clínico, puesto que no existen pruebas complementarias específicas para determinarlo (35), lo cual, obliga a establecer un diagnóstico por exclusión; este hecho, supone descartar todas aquellas afecciones que pueden causarlo, para ello se deben realizar los exámenes pertinentes para cada entidad (2).

En primer lugar, tras una historia clínica detallada, se debe explorar la mucosa oral de manera exhaustiva, con el fin de corroborar la ausencia de lesiones orales descartando cualquier signo de atrofia, inflamación o traumatismo; es especialmente importante, prestar atención al ajuste protésico y a las restauraciones dentales que puedan ocasionar roce, erosiones o laceraciones en la mucosa oral. Por otro lado, es relevante llevar a cabo test para la medición objetiva de saliva que nos sirvan para descartar hiposialia, así como, prestar especial atención a fármacos xerostomizantes o que presenten el ardor oral como efecto adverso (36).

Será conveniente realizar una exploración extraoral para identificar cualquier lesión que pueda relacionarse con los síntomas orales, por ejemplo, lesiones dermatológicas compatibles con liquen plano oral u otras enfermedades autoinmunes (35).

Es esencial verificar el estado general del paciente a través de analíticas sanguíneas que aporten información sobre vitaminas B, hierro, ácido fólico y zinc, así como un perfil hormonal que incluya los valores tiroideos. En el caso de que el paciente presente diabetes habrá que cerciorarse de que está controlada (36).

Si se sospecha la presencia de alguna entidad de origen infeccioso, es recomendable realizar cultivos para orientar el diagnóstico y seleccionar el tratamiento más adecuado (6).

Por último, debemos evaluar hábitos de parafunción como bruxismo o movimientos repetitivos de roce de la lengua con los dientes (36).

Si el paciente refiere los síntomas al contacto con prótesis dentales se deberán realizar pruebas de alergia a materiales odontológicos (35).

La biopsia no suele ser una prueba necesaria en el Síndrome de Boca Ardiente, puesto que la mucosa oral se presenta aparentemente normal, por tanto los esfuerzos deben centrarse en excluir cualquier causa sospechosa (35).

#### **1.1.6. TRATAMIENTO SBA**

El tratamiento del SBA sigue suponiendo un auténtico reto para el clínico que se enfrenta a él. Se han investigado terapias muy diversas obteniendo resultados controvertidos que no finalizan en una opción de tratamiento eficaz, debido a la cantidad de elementos que se implican en su etiología (35,37).

Lo que parece estar claro es que se debe individualizar el tratamiento en función de las características clínicas, el tiempo de evolución y el estado psicológico del paciente. Estableciendo la necesidad de un tratamiento multidisciplinar que permita abordar todos los factores etiológicos implicados (Tabla 1.3) (35).

##### *a) Tratamiento psicológico*

Es importante evaluar el estado psicológico del paciente haciéndole consciente de la relación de la enfermedad con patrones ansioso/depresivos, catastrofización del dolor o pensamientos negativos. Por ello, diversos autores proponen la Terapia cognitivo/conductual como método para enfrentarse a la enfermedad. Del mismo modo, deben aprender a evitar conductas que agraven los síntomas (hábitos parafuncionales, consumo de alcohol, alimentos ácidos o picantes, uso de colutorios...) (27).

b) *Tratamiento farmacológico tópico*

Se ha tratado de encontrar un tratamiento tópico efectivo a través de la aplicación de diversas sustancias con el fin de reducir efectos secundarios sistémicos.

Algunos estudios se han centrado en utilizar sustancias inhibitoras de la transmisión del impulso nervioso en las fibras C, como es el caso de la capsaicina: los enjuagues al 0,02%, han conseguido obtener diferencias significativas en la reducción de la intensidad de ardor frente a la aplicación de placebo (38,39).

Otros autores proponen como alternativa el uso de aloe vera tópico, habiéndose obtenido disminución de ardor tras su aplicación respecto a placebo (40,41).

En los casos en los que se presenta sensación de xerostomía pueden ser útiles los sustitutos salivales o elementos que provoquen una estimulación de la secreción salival como chicles/caramelos sin azúcar o parafina (35,42).

La mayor eficacia bajo los tratamientos tópicos, la muestra el Clonazepam, este fármaco antiepiléptico perteneciente al grupo de las benzodiacepinas actúa potenciando el efecto del neurotransmisor GABA y por tanto produce inhibición del Sistema Nervioso Central con efectos anticonvulsivantes, ansiolíticos y de relajación muscular cuando se administra de manera sistémica. La aplicación tópica ayuda a combatir la sensación de ardor a través de la inhibición de la transmisión dolorosa (ardor) reduciendo los efectos adversos que puede producir (43).

Diferentes artículos han encontrado resultados satisfactorios en la reducción de sensación de ardor, alteración del gusto o sequedad en el SBA. Grémeau-Richard C y cols aplicaron Clonazepam tópico (chupar 1mg/3 minutos sin tragar la saliva generada 3 veces/día durante 15 días) y obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de ardor respecto a placebo (44). Rodríguez de Rivera E y cols también obtuvieron diferencias significativas entre la aplicación de Clonazepam y Placebo, siendo el primero, efectivo en la reducción de los síntomas; en este caso la dosis aplicada fue de 0,5 a 2mg y consiguieron un descenso de los síntomas del 50% en un 69,9% de la muestra tras un mes de aplicación que se mantuvo hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento (45).

c) *Tratamiento farmacológico sistémico*

Los fármacos sistémicos más frecuentemente utilizados van desde antidepresivos (paroxetina, trazodona, sertralina), antipsicóticos (amisulprida) o ansiolíticos/antiepilépticos (Clonacepam) obteniendo resultados controvertidos (46). Entre los mencionados el Clonacepam (con dosis entre 0,5-3mg/día durante un tiempo de aplicación de 2 a 10 semanas) revela los mejores resultados en cuanto a mejora de síntomas de ardor, aun así, no se ha encontrado una mayor efectividad en su uso sistémico respecto al tópico y sí, un aumento de efectos secundarios que incluyen sequedad oral, somnolencia y fatiga (46,47). La paroxetina, amisulprida y sertralina mostraron una eficacia similar, sin embargo, no se compararon respecto a un grupo placebo (46). En el caso de la Trazodona no se encontraron diferencias significativas respecto a Placebo (37).

Numerosos autores han aplicado ácido alfa-lipoico (ALA) debido a sus propiedades antioxidantes, neuroprotectoras y capacidad de potenciación de factores de crecimiento neural. Se han obtenido gran variabilidad de resultados respecto a placebo pero algunos lo proponen como una opción de tratamiento debido a sus reducidos efectos adversos (43,46,47). Complementos con ácido fólico y vitaminas B pueden ser efectivos en algunos casos (43).

En los casos en los que existe una disminución del flujo salival y síntomas marcados de xerostomía se puede recurrir a la estimulación de la secreción salival a través de Pilocarpina o Cevimelina, aunque se debe valorar el riesgo beneficio de estos tratamientos, puesto que los efectos adversos son muy frecuentes (35).

d) *Otros tratamientos no farmacológicos*

Se ha descrito la aplicación de otros tratamientos independientes de la terapia farmacológica convencional, como protectores bucales con el fin de ayudar a evitar los hábitos de parafunción, que han revelado su efectividad en la reducción de ardor en SBA respecto a un grupo que solo recibió información (48). También Acupuntura (49) y Terapia Laser de baja potencia en la que se han obtenido resultados prometedores y que en el futuro puede constituir un alternativa al tratamiento farmacológico ya que por el momento no se dispone de un protocolo específico para el tratamiento del SBA (50).

**Tabla 1.3- Tratamiento SBA**

TRATAMIENTO FARMACÓLOGICO		OTROS
TÓPICO	SISTÉMICO	
CLONACEPAM	ANTIDEPRESIVOS (PAROXETINA, TRAZODONA, SERTRALINA)	PROTECTORES BUCALES
CAPSAICINA	ANSIOLÍTICOS/ANTIEPILÉPTICOS: CLONACEPAM	ACUPUNTURA
ALOE VERA	ANTIPSICÓTICOS: AMISULPRIDA	TERAPIA LASER DE BAJA POTENCIA
SUSTITUTOS SALIVARES	ÁCIDO ALFA LIPOICO	TERAPIA COGNITIVO/CONDUCTUAL
	ESTIMULACIÓN SALIVAL: PILOCARPINA Y CEVIMELINA	CONTROL DE HÁBITOS

e) *Melatonina*

a. Definición

La melatonina (N-acetyl-5 methoxy-tryptamina) es un compuesto de origen indólico. Hasta hace unos años se afirmaba que el único órgano implicado en su secreción era la glándula pineal con cantidades de 1µmol/l aproximadamente, en la actualidad se sabe que su producción va más allá y se sintetiza en otros órganos y tejidos no endocrinos como puede ser la retina, médula ósea, piel, tracto gastrointestinal cerebelo y sistema inmunitario (sin poseer un órgano diana específico) oscilando las cantidades entre 0,7 y 30µmol/l según el tejido (51). Su secreción se regula principalmente por la exposición a la luz, esta última la inhibe y por tanto se alcanzan las concentraciones máximas durante la noche presentando un ritmo similar al noradrenérgico (52).

Tras la síntesis, la melatonina se libera a sangre y es capaz de distribuirse por todos los fluidos corporales (saliva, orina folículos ováricos, semen, leche materna etc.) (52).

b. Funciones

La función más conocida es la regulación de los ritmos circadianos, una alteración en su secreción puede dar lugar a alteraciones en los patrones de sueño/vigilia resultando en una pobre calidad de sueño (52). La melatonina puede jugar un papel importante en el mantenimiento del índice de masa corporal, en la correcta secreción hormonal y función reproductora, así como moduladora de la respuesta inmune (53).

Se han descrito numerosas funciones beneficiosas de la melatonina sobre los órganos en los que actúa: Efectos antiinflamatorios y de reducción del estrés oxidativo protegiendo del daño celular. En algunos estudios se ha observado cómo la melatonina es capaz de neutralizar radicales libres y proteger a la mitocondria del daño oxidativo, siendo capaz de reestablecer la

función mitocondrial normal en diferentes enfermedades inflamatorias (54,55). Debido a todas estas acciones se le han atribuido propiedades neuroprotectoras (53), antitumorales (56) y de regeneración tisular (54).

c. Aplicaciones en patología oral

Debido a las funciones anteriormente descritas, numerosos autores han intentado comprobar la eficacia de la aplicación de melatonina en diferentes campos de la patología oral.

Cada vez son más los estudios que avalan su efecto protector frente a cáncer oral y metástasis a través de la reducción de: Matriz Metaloproteínasa 9 (MMP9) (57), dimetilasa específica de lisina (LSD1) (58) y estrés oxidativo (59). Así mismo, disminuye la vascularización de células tumorales, lo que ocasiona un aumento de apoptosis tumoral (56).

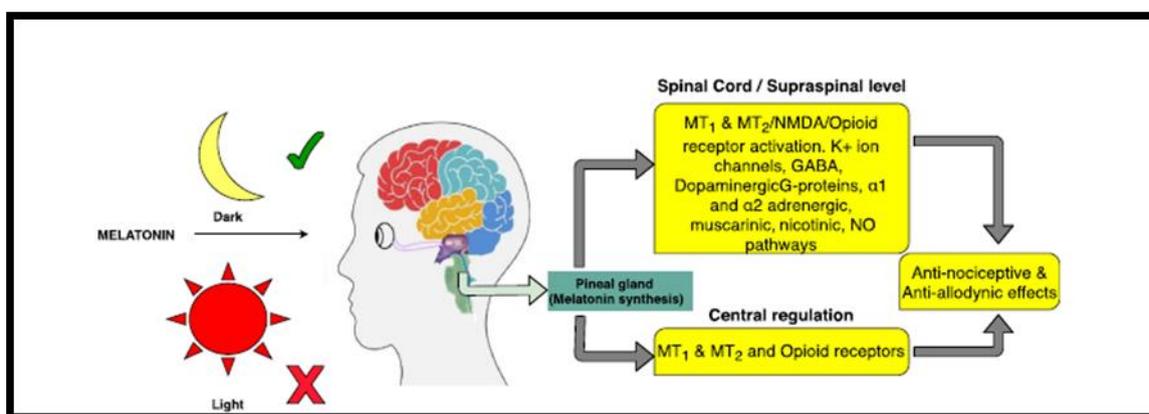
La terapia con Melatonina también ha resultado ser eficaz ante la mucositis por radioterapia de cabeza y cuello, a través de la neutralización de especies reactivas de oxígeno, disminución de la destrucción de células madre y promoción de la regeneración tisular (55,60). Del mismo modo, se han obtenido resultados prometedores respecto al papel protector de Melatonina en tejido óseo: prevención de osteonecrosis por bifosfonatos, limitación de la progresión de enfermedad periodontal a través de: control de la respuesta inflamatoria de neutrófilos en tejido periodontal, disminución de toxicidad de lipopolisacáridos en ligamento periodontal, reducción de actividad osteoclástica y estimulación de osteoblastos (61).

Su poder antiinflamatorio ha sugerido su uso en el control de gingivitis, infecciones por herpes simple, e incluso en patologías autoinmunes como el LPO por su acción inmunomoduladora (61).

Diversas publicaciones han descrito la capacidad analgésica de la Melatonina aplicándola a desórdenes dolorosos neuropáticos así como a trastornos de hiperalgesia y alodinia (53).

En estudios animales se ha demostrado que estos son menos susceptibles a estímulos dolorosos durante la fase de mayor liberación de melatonina en el ritmo circadiano (62). Por otro lado, cabe destacar que las alteraciones en el ritmo circadiano que ocasionan problemas de sueño se relacionan frecuentemente con dolores crónicos y enfermedades degenerativas (53). Estos hechos han llevado a numerosos autores a estudiar el papel de la Melatonina en este proceso, relacionando la actividad y localización de sus receptores con los principales centros reguladores de dolor, entre ellos la vía trigeminal y el núcleo del trigémino, los cuales están íntimamente relacionados con el dolor orofacial (53); del mismo modo, se describe que la unión de Melatonina a sus receptores despierta una actividad que se relaciona de manera íntima con las

vías dopaminérgicas y GABAérgicas. Por ello, algunos estudios sugieren que su aplicación actúa de manera similar a algunas benzodiacepinas como el Clonazepam (63) (Figura 1.1). Basándose en estos hechos Varoni E y cols valoraron sus efectos terapéuticos en el Síndrome de Boca Ardiente respecto a placebo obteniendo mejoras en las escalas de ansiedad y aumento de horas de sueño, pero estos cambios no se acompañaron en mejoras en intensidad de ardor.



**Figura 1.1- Regulación de la secreción de Melatonina y mecanismos de acción para la promoción de analgesia.** MT1: Receptor de Melatonina 1 MT2: Receptor de Melatonina 2; NMDA: N-Metil-D-aspartato; NO: óxido nítrico. Fuente: Kuthati Y, et al., Melatonin and their analogs as a potential use in the management of Neurophatic pain. Journal of the Formosan Medical Association. 2018; Publicado Online <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.017>

### 1.1.7. IMPORTANCIA DE LA SALIVA EN EL SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE

La presencia de saliva es esencial para mantener la salud oral, posee numerosas funciones como: lubricación y protección de tejidos orales, efecto antibacteriano, neutralización de pH, inicio de digestión y función gustativa; En ella se pueden identificar numerosos compuestos (inmunoglobulinas, proteínas ricas en prolina, mucinas, hormonas, y otras moléculas como glucosa, aminoácidos, lípidos, nitrógeno...) que la convierten en un posible fluido diagnóstico (64). Es evidente que cualquier alteración en la secreción salival tanto en cantidad como en “calidad” tendrá repercusiones en el funcionamiento normal de la cavidad oral (17,64).

Es frecuente que los pacientes que padecen SBA refieran sensaciones de xerostomía, aspereza y boca “pastosa” (65), algunos autores han encontrado diferencias en la cantidad de saliva en reposo entre pacientes que padecen SBA y grupos control (66,67), sin embargo, otros no han podido demostrarlas, lo cual sugiere que este conjunto de sensaciones puede deberse a una alteración en la bioquímica salival que genere cambios nocivos en la percepción de las fibras nerviosas terminales (64).

En la actualidad, la saliva se ha convertido en una herramienta diagnóstica francamente útil, ya que se muestrea con facilidad bajo un procedimiento no invasivo y de bajo coste que ha permitido obtener biomarcadores para diferentes enfermedades orales y sistémicas (68).

En el caso del SBA se han encontrado un aumento de elementos salivales relacionados con actividad adrenérgica ( $\alpha$ -Amilasa salival (AAs)) (69), inflamación y respuesta inmune (Inmunoglobulina A (IgA), proteína inflamatoria de macrófagos-4 (MIP-4), Interleukina (IL18), Kalikreina 13 (KLK13)) y marcadores de estrés oxidativo (ácido úrico), sin embargo, no se ha evaluado la relación entre estos hallazgos y las variables clínicas de la enfermedad como el grado de dolor o el estado psicológico de los pacientes (17,70,71).

La aplicación de la proteómica (análisis del perfil proteico en una condición determinada) es especialmente relevante puesto que aporta una información esencial sobre la patogenia de la enfermedad estudiada, ya que permite relacionar los diferentes estados fisiológicos y metabólicos con cada proteína obtenida, a la vez que esclarece el papel de cada una de ellas dentro de la afección (72). Es especialmente útil, ya que un aumento o disminución proteica dentro del desarrollo de una enfermedad constituye un marcador de patología o mejoría. Por tanto, estos marcadores sirven para diagnóstico, monitorización y seguimiento de los pacientes a la vez que dan lugar a nuevas opciones terapéuticas gracias a la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad (73).

En lo que concierne a la cavidad oral se han publicado estudios que relacionan marcadores proteicos en saliva con enfermedades como Carcinoma Oral de Células Escamosas, periodontitis o Síndrome de Sjogren (74). En el caso del SBA se han utilizado diferentes técnicas para el análisis de proteomas salivales específicos de la enfermedad: método de etiquetado isobárico para cuantificación relativa y absoluta, cromatografía líquida junto con espectrometría de masas, y cromatografía líquida en conjunto con espectrometría de masas a través de ionización por electrospray y proteómica en gel por electroforesis bidimensional (71,75,76).

Debido a la falta de lesiones clínicas en el SBA, se hace especialmente importante poder encontrar marcadores específicos que nos ayuden a comprender la patogénesis, diagnosticar y monitorizar la enfermedad.

### 1.1.8. TÉCNICAS DE ANÁLISIS EN PROTEÓMICA

#### a) *ELECTROFORESIS BIDIMENSIONAL (2D)*

La electroforesis en dos dimensiones es una de las técnicas más utilizadas para la separación de proteínas de una muestra. Se basa en la segregación de proteínas en dos ejes utilizando para cada uno de ellos una propiedad diferente: para la primera dimensión se utiliza el punto isoeléctrico mientras que para la segunda se utilizará su peso molecular (77).

Para llevar a cabo la primera separación entre proteínas se utiliza la técnica de Isoelectroenfoque (IEF) que consiste en aplicar un potencial eléctrico a un gel de poliacrilamida con un gradiente de pH estable e inmóvil, de esta manera las proteínas de la muestra migran en este gradiente hasta depositarse y estabilizarse en su punto isoeléctrico (punto en el que la carga de la proteína es 0) (77). Cuando se utiliza gel de poliacrilamida generalmente las proteínas no se separan de manera individual, sino que lo hacen por complejos proteicos, por ello, es necesario llevar a cabo una segunda separación aplicando una propiedad diferente, como el peso molecular. Para ello se utilizan diferentes reactivos y desnaturalizantes como dodecil sulfato de sodio con el fin de que todas adquieran una proporción masa-carga similar, esta carga será negativa y por lo tanto cuando se vuelve a aplicar un nuevo potencial eléctrico (en ángulo de 90 grados respecto a la primera dimensión) las proteínas migrarán hacia el polo positivo del gel y debido a la fricción que este genera quedarán distribuidas según su masa molecular; desplazándose más las de menor masa. Este proceso generará diferentes manchas o “spots” que corresponderán a las proteínas de la muestra (78).

Para teñir las proteínas se pueden utilizar diferentes colorantes, uno de los más utilizados es el Azul de Coomassie que permite la tinción de las proteínas y la utilización posterior de otros métodos (78).

El uso de tiras de gradientes de pH inmovilizados se ha distribuido ampliamente y ha dado lugar a la creación de bases de datos para la identificación de cada uno de los “spots” generados (77).

#### b) *Espectrometría de masas*

La espectrometría de masas es, probablemente la herramienta que más información puede aportar sobre la composición cualitativa y cuantitativa tanto de analitos orgánicos como inorgánicos en muestras complejas; así como sobre estructuras de especies moleculares complejas o las relaciones isotópicas de los átomos de las muestras. Por tanto, esta técnica va un paso más allá en la descripción de la composición de proteínas (79).

De manera resumida, la espectrometría de masas se lleva a cabo a través de la ionización de la muestra en fase gaseosa (átomos o moléculas) que convierte a estos átomos o moléculas en iones con carga positiva o negativa, posteriormente se separan por el analizador de masas según su relación masa/carga ( $m/z$ ), seguidamente se realiza el recuento de cada tipo de ion a través de un detector. Por último los datos recogidos son procesados informáticamente generando un gráfico de barras, llamado espectrómetro de masas, que indica la cantidad de cada uno de los iones detectados (en el eje X se situará  $m/z$ , mientras que en el eje Y se sitúa la cantidad de cada uno de los iones (intensidad)) (79).

La técnica más utilizada en proteómica es la espectrometría de masas en tándem, dentro de ella, los equipos de triple cuadrupolo permiten un análisis más exhaustivo: Tras la introducción de la muestra esta se ioniza para adquirir carga, seguidamente el primer analizador de masas (MS1) separa y ordena los componentes de acuerdo a su  $m/z$ , después los iones pasan por la celda de colisión y tras chocar se generan fragmentos como producto de su colisión con un gas inerte; los fragmentos generados pasan por un segundo analizador de masas (MS2) que puede relacionarlos con las moléculas intactas producidas en el primer análisis (MS1) seguidamente se procesan los datos y se genera el espectrómetro de masas que aporta la información necesaria para la identificación de la muestra a través de bases de datos informáticas (75,79).

### **1.1.9. PANDEMIA COVID 19 Y SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE**

La situación de pandemia a nivel global causada por el Sars-Cov-2, ha condicionado en todos los aspectos la vida de cotidiana de las personas (80). Situaciones como el confinamiento, el miedo al contagio, la limitación de acciones que antes eran habituales y la situación de crisis económica han ocasionado una alteración del estado psicológico disparando los niveles de estrés/ansiedad/depresión en nuestra sociedad (80,81).

Este hecho, es particularmente importante en personas que sufren dolor crónico, en el que el estado biopsicosocial juega un papel esencial en el control de la sintomatología. Algunos autores advierten la presencia de la catastrofización del dolor como uno de los factores que aumentan la intensidad de dolor y el empeoramiento de estos cuadros ante situaciones de estrés (82). Otros alertan del posible incremento de nuevos casos de dolor crónico en pacientes que no posean los mecanismos adecuados para afrontar situaciones de estrés, en presencia de condiciones que requieran un cambio de vida y la dificultad para llevar a cabo un correcto seguimiento en los centros sanitarios en el contexto de la pandemia Covid-19 (83).

Una de las entidades que pueden verse potenciadas por estos hechos es el Síndrome de Boca Ardiente (84), como se ha explicado anteriormente, los patrones psicológicos de ansiedad y depresión pueden actuar como mediadores o desencadenantes de dichos síntomas.

Es importante tener en cuenta, la evolución de la sintomatología del dolor crónico ante situaciones que producen cambios en los estados psicológicos para intentar prevenir y/o estabilizar la intensidad del dolor, especialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentirse “abandonado” debido a las restricciones en las consultas de los centros sanitarios (85).

## 2. JUSTIFICACIÓN

---

La falta de lesiones clínicas y el desconocimiento de la etiología exacta del Síndrome de Boca Ardiente, convierte en urgente la necesidad de encontrar biomarcadores específicos acordes a la sintomatología clínica y al estado psicológico de estos pacientes (64). Por un lado, nos permitirán un diagnóstico objetivo, evitando que el SBA se convierta en una entidad donde acaban englobadas patologías subclínicas que quizá, sí responderían a otros tratamientos de manera efectiva. Este hecho facilitaría también, la homogeneización de la muestra en estudios científicos al respecto y quizá la obtención de nuevos hallazgos sobre su etiología, haciendo posible una clasificación objetiva basada en valores analíticos (68).

Del mismo modo, los biomarcadores dan paso a nuevas opciones terapéuticas, ya que son capaces de aportar información sobre la fisiopatología de la enfermedad, al mismo tiempo que permiten evaluar de manera objetiva la eficacia de nuevos tratamientos, así como su monitorización y seguimiento para prevenir nuevos brotes; algo verdaderamente necesario para el clínico que se enfrenta ante casos de SBA (74). Es particularmente importante en estos pacientes, no crear situaciones de estrés añadido al obtener la muestra para analizar el biomarcador, por ello, el fluido ideal es la saliva, ya que cómo se ha expuesto anteriormente se obtiene a través de un procedimiento cómodo y no invasivo (76).

Hasta el momento no se ha establecido ningún biomarcador específico para el diagnóstico del SBA, siendo necesarias más investigaciones para completar la evidencia (71). Precisamente por esto, no se puede retrasar la utilización de otras intervenciones, para conseguir la reducción de la sintomatología y de los efectos secundarios de las terapéuticas farmacológicas utilizadas con mayor frecuencia. En este sentido, la Melatonina podría suponer una opción prometedora (63).

No obstante, no se debe olvidar que los pacientes que padecen SBA son especialmente susceptibles a desarrollar síntomas cuando tienen que afrontar situaciones que generen estrés o ansiedad, por consiguiente, se debe prestar especial atención al Síndrome en estas circunstancias con el fin de controlar el empeoramiento del cuadro (86). Así pues, es necesario estudiar cómo reaccionan estos pacientes ante escenarios que requieren una gran capacidad de adaptación psicológica como fue el inicio de la pandemia Covid-19 (81).

## **3. OBJETIVOS**

---

## OBJETIVOS

**OBJETIVO 1** Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente

**1.1** Determinar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en: Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral.

**1.2** Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control.

**OBJETIVO 2** Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA

**OBJETIVO 3** Estudiar la respuesta al estrés durante la pandemia Covid-19 en pacientes que padecen SBA

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

---

#### **4.1. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:**

##### **Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en: Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral.**

##### **4.1.1. Diseño del estudio**

Estudio transversal realizado entre enero de 2018 y septiembre de 2019 en la Clínica Odontológica de la Universidad de Murcia (Hospital General Universitario Morales Meseguer). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado (Anexo I). El estudio cumplía los Criterios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia (Ref.: 2203/2018) (Anexo II).

El estudio se llevó a cabo siguiendo las guías para estudios observacionales STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology).

El análisis de las muestras de saliva se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos Interlab de la Universidad de Murcia (Facultad de Veterinaria, Campus de Espinardo).

##### **4.1.2. Descripción de la muestra**

Se incluyeron un total de 51 pacientes en el grupo casos (Síndrome de Boca Ardiente) compuesto por 45 mujeres y 6 hombres con una media de edad de 59,12 años. Todos los pacientes de este grupo fueron diagnosticados de Síndrome de Boca Ardiente bajo los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas de 2018 (4): “Sensación de ardor o disestesia intrabucal que recurre de manera diaria durante más de dos horas/día en un período superior a tres meses sin lesiones causales clínicamente evidentes”.

El grupo control se compuso de 31 pacientes sanos con las mismas características sociosanitarias: 26 mujeres y 5 hombres, apareados por sexo y edad con el grupo casos y con una media de edad de 58,3 años.

Para la selección de la muestra se aplicaron los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Síndrome de Boca Ardiente basado en los criterios descritos anteriormente (Solo en grupo casos).
- Comprender y firmar consentimiento informado.
- Ser capaz de comprender y responder a la información recogida en los cuestionarios clínicos.

**Criterios de exclusión:**

- Cualquier alteración que pudiera justificar síntomas de SBA (alteraciones analíticas en perfiles de Hierro, Ferritina, Transferrina, Vitamina B12, Zinc, Ácido Fólico, perfil tiroideo o niveles de glucosa).
- Pacientes que hayan sido sometidos o estén sometidos en la actualidad de Quimio/radioterapia.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con patología renal o hepática.
- Pacientes con enfermedades orales autoinmunes como Sd Sjogren, Liquen Plano Oral.
- Pacientes con focos infecciosos orales (candidiasis, periodontitis, abscesos..).
- Presencia de sangre o contaminación en la muestra.

**4.1.3. Recolección de datos**

La obtención de los datos clínicos, así como la exploración de la cavidad oral se llevó a cabo por el mismo profesional en todos los pacientes.

En primer lugar, se procedió la recopilación de datos sociodemográficos (edad, sexo, país de origen, estado civil) e información clínica relevante sobre hábitos de vida: consumo de alcohol (menos de una vez/semana; diariamente; fines de semana) y tabaco (Sí; No; Exfumador) así como, hábitos de higiene oral: Número de veces de cepillado al día, uso de hilo dental y uso de colutorios.

En la exploración oral se prestó especial atención a la presencia de prótesis, ausencia de piezas dentales y presencia de caries.

Se realizaron cuestionarios validados con el fin de medir las variables clínicas del SBA (Anexo III):

- Intensidad de Ardor: Se midió a través de la Escala Visual Analógica (EVA) que establece valores de 0 a 10 siendo el 0 ausencia de dolor mientras que el 10 refleja el dolor más fuerte que el paciente haya padecido (87).
- Niveles de Ansiedad y Depresión: Escala Hospitalaria de Ansiedad Depresión (EHAD), está compuesta por dos subescalas, una evalúa estados de ansiedad (EH-A) y la otra el estado depresivo (EH-D); cada una de ellas compuesta por 7 items con puntuaciones de 0 a 3. Una puntuación por encima de 10 indica presencia de ansiedad o depresión, puntuaciones entre 8-10 estarían en límite y menos de 7 indican ausencia de ansiedad/depresión (88).
- Evaluación de la Calidad de Vida Oral: Se evaluó a través del Oral Health Impact Profile- (OHIP-14) versión española. Este cuestionario está compuesto por siete dimensiones denominadas: limitación funcional, dolor físico, malestar psicológico, incapacidad física, incapacidad psicológica, incapacidad social y minusvalía. Cada dimensión consta de dos preguntas. Las respuestas se cuantifican con valores de 0 a 4, donde 0 representa el valor más bajo y el 4 es el más alto. En total 14 preguntas puntuadas de 0 a 4. A mayor puntuación peor calidad de vida oral (89).

#### **4.1.4. Recogida de muestras de saliva**

Se recogieron muestras de saliva completa no estimulada durante 5 minutos utilizando el método de drenaje salival. Los pacientes realizaron un enjuague con agua previo a la obtención de la muestra, con el fin de evitar la contaminación de la misma. Todos los participantes debían evitar comer, beber o realizar ejercicio físico intenso al menos una hora antes de la toma muestral. El horario de recogida fue de 8 a 11 de la mañana. La saliva se transportó en frío inmediatamente después de la recogida al laboratorio donde se centrifugó (3000 x g durante 10 minutos a 4°C) y el sobrenadante obtenido fue almacenado en un tubo de polipropileno a -80°C hasta su posterior análisis.

#### **4.1.5. Análisis Bioquímico**

Se analizaron los siguientes marcadores salivales: Complemento C4 (CC4),  $\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1AT), Proteína C reactiva (PCR), Proteína Inflamatoria de macrófagos 4 (MIP4), Factor derivado del epitelio pigmentado (PEDF) y Proteína amiloide sérica (SAP) utilizando un kit comercial (Human Neurodegenerative disease Magnetic Bead Panel 2, Neuroscience Multiplex Assay; Life Science, Darmstadt, Germany) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores se calcularon empleando curvas estandarizadas creadas para el estudio.

La cuantificación de proteínas se llevó a cabo usando un kit comercial colorimétrico usado para mediciones en orina y regiones de proteínas de baja complejidad (protein in urine an CSF, Spinreact, Barcelona, Spain) que ha sido validado en saliva (90).

El ácido úrico se midió utilizando el kit comercial: Uric acid, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA, siguiendo el método de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

La IgA total se evaluó con un kit comercial ELISA (Bethyl, Montgomery, TX, USA) previamente validado para su uso en muestras de saliva humana. Por otro lado, el potencial reductor férrico (FRAP) fue medido a través del método descrito por Benzie y Strain (91) con algunas modificaciones (92). Por su parte, la haptoglobina se midió a través de un método de inmunoensayo de fabricación propia (93).

La actividad de alfa amilasa salival (AAs) fue evaluada a través de un kit comercial específico (Alpha-Amylase, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) siguiendo el método IFCC previamente validado (94).

#### **4.1.6. Análisis estadístico**

Para la realización de la estadística descriptiva se utilizaron los métodos descriptivos básicos, obteniendo valores de media, mediana y desviación estándar y los valores para percentiles 25 y 75. La comparación entre medias de ambos grupos se realizó mediante el test de T de Student o Mann-Whitney dependiendo de la distribución de los datos, esta última fue verificada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Del mismo modo, se confirmó la homogeneidad de ambos grupos. Las escalas clínicas, los hábitos de consumo de alcohol y tabaco así como la distribución por sexo se estudiaron en ambos grupos a través del test Chi-cuadrado. La correlación entre las variables fue estudiada utilizando una correlación parcial corregida por edad y sexo.

Las diferencias entre grupos se consideraron estadísticamente significativas con  $p < 0,05$ .

## **4.2. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:**

### **Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control.**

#### **4.2.1. Diseño del estudio**

Este estudio transversal se realizó en la Unidad de Medicina Oral de la Universidad de Murcia (España) y en el Instituto Mediterráneo de Agricultura, Medioambiente y Desarrollo de la Universidad de Évora (Portugal), durante los meses de septiembre de 2019 y septiembre 2020. Esta investigación cumple con los criterios de la Declaración de Helsinki, y fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia (Ref.: 2203/2018) (Anexo II).

Todos los pacientes recibieron y firmaron el consentimiento informado (Anexo II) antes de comenzar el estudio. Tanto los datos clínicos como las muestras se recogieron en la Universidad de Murcia, mientras que el análisis proteómico se realizó en los laboratorios de la Universidad de Évora.

#### **4.2.2. Descripción de la muestra**

Se incluyeron un total de 11 pacientes (6 mujeres y 5 hombres) con un rango de edad comprendido entre los 42 y los 83 años y una media de 54 años. Todos los pacientes de este grupo fueron diagnosticados de Síndrome de Boca Ardiente bajo los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas de 2018 (4): “Sensación de ardor o disestesia intrabucal que recurre de manera diaria durante más de dos horas/día en un período superior a tres meses sin lesiones causales clínicamente evidentes”.

El grupo control se compuso de 11 pacientes apareados en edad y sexo con el grupo casos: 6 mujeres y 5 hombres con edades comprendidas entre los 40 y los 88 años y una media de 54 años.

Todos los participantes fueron evaluados por el mismo profesional realizándoles una exploración bucodental completa para evaluar el estado de salud oral.

Los pacientes se seleccionaron aplicando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de inclusión:**

- Ser mayor de 18 años
- Ser capaz de comprender y firmar el consentimiento informado
- Diagnóstico de SBA (Sólo grupo casos)

**Criterios de exclusión:**

- Higiene oral deficiente
- Caries, periodontitis o presencia de focos infecciosos en la cavidad oral
- Consumo de tabaco
- Embarazo
- Estar recibiendo o haber recibido quimio/radioterapia
- Padecer cualquier condición sistémica o local capaz de producir los síntomas de SBA (reacciones liquenoides, candidiasis, liquen plano oral, Sd Sjogren, enfermedad tiroidea no controlada, déficit de Hierro, Ferritina, Vitamina B12, B2, Ácido fólico o Zinc) (26)

**4.2.3. Muestra salival**

Las muestras de saliva (completa, no estimulada) se recogieron a través de la técnica de drenaje salival durante 5 minutos. Se advirtió a los pacientes no comer, beber o realizar actividad física al menos una hora antes de la obtención de la muestra. Del mismo modo, todos los participantes realizaron un enjuague con agua previo a la obtención de la muestra con el fin de evitar la contaminación de la misma.

Todas las muestras se tomaron entre las 8 y las 11 de la mañana, inmediatamente después se transportaron en frío hasta el laboratorio dónde se centrifugaron (3000 x g durante 10 minutos a 4°C) obteniendo el sobrenadante que fue almacenado en tubos de polipropileno a -80°C hasta su posterior análisis.

**4.2.4. Electroforesis bidimensional, Imagen electrónica, Espectrometría de masas en Tandem (EMT)**

El contenido proteico fue determinado utilizando el método de Bradford (95), se emplearon 150 miligramos de proteínas de cada muestra. El análisis de proteómica cuantitativa se llevó cabo, en primer lugar, a través de geles de poliacrilamida en dos dimensiones seguido por el estudio de espectrometría de masas que se realizó por duplicado (96). Para cada muestra salival la primera dimensión en gel fue realizada en un rango de pH no lineal entre 3 y 11 utilizando tiras de 7cm de longitud con gradiente de pH inmovilizado (IPG-immobilized pH gradients) (GE

Helathcare Life Sciences). La segunda dimensión de electroforesis se realizó después de la reducción y alquilación de las tiras IPG; la separación de proteínas en esta fase se llevó a cabo a través de la aplicación de dodecil sulfato de sodio en gel de poliacrilamida (SDS- PAGE), en este caso el gel de poliacrilamida fue de fabricación propia al 14%. Los geles se tiñeron con Azul de Coomassie (CBB) R-250 (2% CBB, 40% metanol, 10% ácido acético) y se destiñeron en ácido acético al 10% usando un protocolo compatible con el análisis de espectrometría de masas.

La electroforesis bidimensional fue digitalizada y analizada usando el software ImageMaster v7.0 (GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NJ, USA). La detección de “spots” se realizó automáticamente y se editó manualmente. El análisis incluyó una delineación manual de puntos de referencia de las formas similares que definían proteínas concretas. Seguidamente se realizó una correlación automática y se revisó para su confirmación. Para identificar qué proteínas diferían significativamente entre el grupo caso y el grupo control se utilizó el software de análisis Metaboanalyst, <https://www.metaboanalyst.ca/>, accedido el 1 de junio de 2020.

Seguidamente se realizó la espectrometría de masas (97) los “spots” que mostraron diferencias significativas entre los dos grupos fueron separados, desteñidos, reducidos y alquilados (79,98). Después de la digestión trípica durante 8 horas a 37°C (Trypsin Gold, Mass Spectromety Grade, Pro-mega, Madison, WI, USA), se extrajeron los péptidos usando tres porciones de 30 µL de ácido trifluoro acético al 5% en acetonitrilo acuoso al 50% y se secó en un concentrador de vacío (Eppendorf, Hamburg, Germany).

Los péptidos se separaron y analizaron usando Ekspert nano LC 425 (Sciex) junto con un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo de alta resolución (Triple TOF 6600, Sciex). La base de datos para la identificación de proteínas se descargó de la base de datos UniProt ([www.uniprot.org](http://www.uniprot.org), consultado el 1 de junio de 2020).

#### **4.2.5. Análisis Estadístico y Bioinformático**

En relación con el análisis de los spots en gel, al no seguir los datos una distribución normal se procedió a la transformación logarítmica de los mismos. Se llevó a cabo la comparación aplicando el Test T de Student para comparar la cantidad de cada “spot” entre los dos grupos. Se realizaron análisis multivariantes (Análisis Discriminante por Mínimos Cuadrados) para evaluar las posibles interacciones entre los “spots” en las comparaciones grupales. La Importancia de la Variable para la Proyección (VIP) se utilizó para evaluar los spots que más diferenciaban a los dos grupos con puntuaciones iguales o superiores a 2,0. Se consideraron diferencias significativas con un valor  $p < 0,05$ .

Los genes que codifican la diferencia en la cantidad de proteínas entre el grupo SBA y el grupo control, se utilizaron para determinar los productos de la Ontología Génica (GO) sobreexpresados en el SBA, utilizando la base de datos: Protein Analysis Through Evolutionary Relationships (PANTHER) (<http://www.pantherdb.org/>, consultado el 1 de junio de 2020).

### **4.3. Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA.**

#### **4.3.1. Diseño de Estudio**

Estudio clínico prospectivo randomizado a doble ciego en el que se pretende evaluar la eficacia de Melatonina respecto a la aplicación de Placebo y Clonacepam. El doble ciego se aplicó a la administración de Melatonina y Placebo pero no a la de Clonacepam.

Esta investigación se desarrolló íntegramente en la Clínica Odontológica de la Universidad de Murcia, situada en el Hospital Universitario Morales Meseguer durante el periodo comprendido entre febrero de 2019 y diciembre de 2020.

Todos los pacientes recibieron y firmaron el consentimiento informado para la participación, recibiendo el tratamiento durante dos meses (ANEXO I).

El protocolo fue establecido conforme a los criterios expuestos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia (Ref.: 2203/2018) (ANEXO II).

Este estudio está registrado en *ClinicalTrials.gov* con el identificador: NCT03788733.

La aleatorización de Melatonina y Placebo se realizó por un profesional ajeno a la investigación y permaneció en un sobre cerrado hasta que todos los pacientes finalizaron el estudio.

#### **4.3.2. Descripción de la muestra**

Se incluyeron un total de 64 pacientes divididos en 3 grupos: Melatonina (19 mujeres y 4 hombres) el rango de edad de este grupo estuvo comprendido entre 39 y 83 años con una edad media de 57,78 años. El grupo Placebo incluyó 25 pacientes (23 mujeres y 2 hombres) entre los 39 y 85 años de edad y una edad media de 60,4 años, por su parte, el grupo Clonacepam, compuesto por 16 pacientes (15 mujeres y 1 hombre), tuvo un rango de edad de los 47 a los 81 años y una edad media de 63,81 años (Figura 4.1).

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra fueron los siguientes:

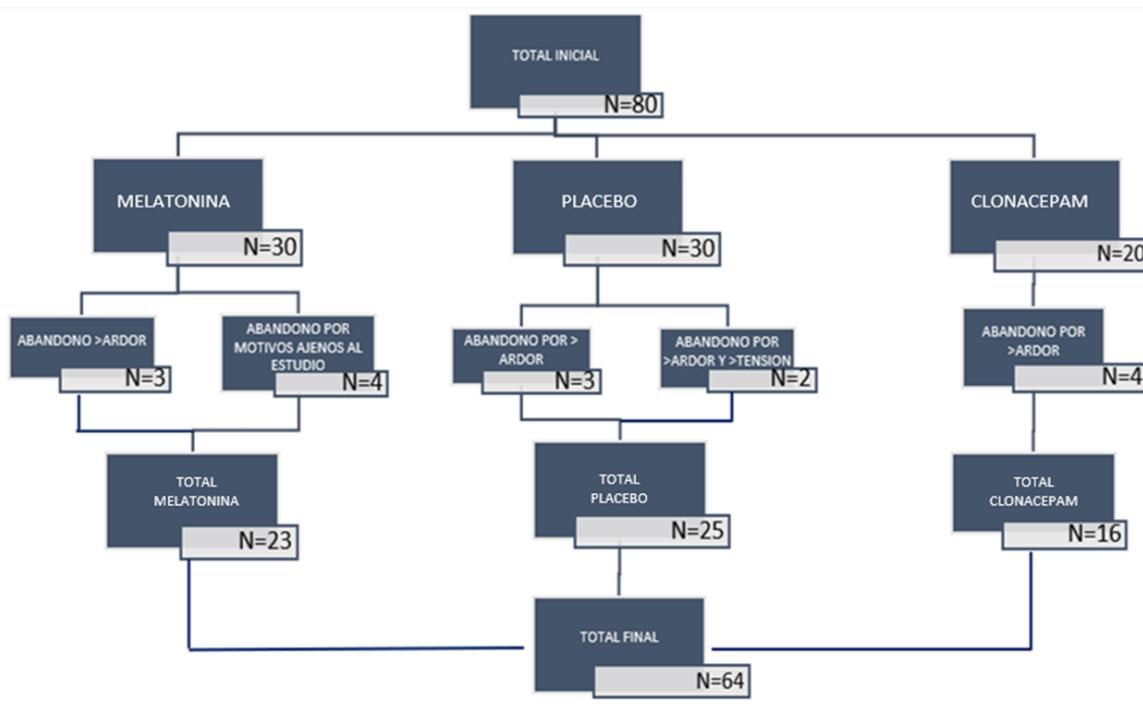
### **Criterios de inclusión**

- Firma de consentimiento informado.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes capaces de responder correctamente a los cuestionarios incluidos en el protocolo.
- Pacientes con diagnóstico previo de Síndrome de boca Ardiente por Unidad de Medicina Oral.

### **Criterios de exclusión**

- Personas alérgicas a melatonina.
- Personas que hayan recibido tratamientos con melatonina o triptófano en el último mes.
- Personas con turno de trabajo nocturno.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes en tratamiento con estrógenos o terapias de sustitución hormonal.
- Pacientes epilépticos.
- Pacientes en tratamiento con z-hipnóticos (zaleplón, zolpidem, zopiclona).
- Pacientes en tratamiento con medicamentos que actúan sobre el SNC como tioridazina e imipramina.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores (Fluvoxamina, quinolonas) e inductores (carbamecepina, rifampicina) de CYP1A2:, pueden alterar la concentración de melatonina.
- Pacientes en tratamiento con Inhibidores de CYP2D (cimetidina) que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.
- Pacientes con ingesta de alcohol habitual.
- Pacientes con diagnóstico previo de SAHOS.

**Figura 4.1-** Diagrama de flujo de pacientes



#### 4.3.3. Protocolo de desarrollo del estudio: Recogida de datos y variables clínicas

El protocolo de realización del estudio se dividió en dos visitas separadas por dos meses de aplicación de tratamiento.

El desarrollo de la primera visita (basal) siguió la siguiente sistemática:

En primer lugar, el paciente recibió la información sobre el desarrollo del estudio (Hoja de información (ANEXO I) y firma el modelo de Consentimiento Informado (ANEXO I).

Seguidamente se procedió a la recogida de datos protocolizados en los siguientes apartados (ANEXO III):

- **Datos generales:** Sexo, Edad, Estado civil, Nivel de estudios, Práctica de deporte, Altura, Peso, IMC.
- **Hábitos:** Tabaco, alcohol
- **Higiene oral:** Número de cepillados al día, utilización de seda dental y colutorios.
- **Historia médica:** Enfermedades sistémicas y Medicación actual
- **Exploración bucodental:** Ausencias dentales, presencia de lesiones en mucosa oral, presencia de caries y desgastes en la superficie dental, obturaciones, uso de férulas, así

como, de prótesis dentales (Fijas (dento/implantosoportada) y removibles (completas o parciales)).

- **VARIABLES CLÍNICAS:**

Localización ardor: Lengua: (dorso, punta, laterales); Labio (inferior, superior); Paladar (duro/blando), Encías (superior, inferior).

- **TEST Y ESCALAS VALIDADOS APLICABLES A LA ENFERMEDAD:**

• **ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS (EVA):**

- **Xerostomía:** El paciente califica del 0 al 10 la sensación de sequedad que siente, siendo el 0 ausencia de sequedad y el 10 el máximo grado de sequedad que hayan sentido.

- **Ardor:** El paciente califica al igual que en la anterior del 0 al 10 en cuanto a sensación de ardor o quemazón. Siendo el 0 ausencia y el 10 el máximo grado de ardor que hayan sentido (87).

• **Pruebas funcionales de saliva:** Se midió la cantidad de saliva en reposo de cada paciente durante 5 minutos aplicando la técnica de drenaje salival.

• **Test de severidad para xerostomía (Thomson y cols 1999):** Este cuestionario, consta de 11 preguntas relacionadas los síntomas de sequedad oral, en referencia a las últimas 4 semanas. Cada pregunta se responde individualmente en relación a la frecuencia con la que aparece el suceso: Nunca (1 punto), Rara vez (2 puntos), Ocasionalmente (3 puntos), Bastantes veces (4 puntos) y Muchas veces (5 puntos). Siendo así la puntuación mínima 11 puntos y la máxima 55 puntos. Cuanto mayor sea la puntuación del test mayor será el grado de xerostomía (99).

• **OHIP – 14sp Oral Health Impact Profile (Versión Española):** Este cuestionario está compuesto por siete dimensiones denominadas: limitación funcional, dolor físico, malestar psicológico, incapacidad física, incapacidad psicológica, incapacidad social y minusvalía. Cada dimensión consta de dos preguntas. Las respuestas se cuantifican con valores de 0 a 4, donde 0 representa el valor más bajo y el 4 es el más alto. En total 14 preguntas puntuadas de 0 a 4. A mayor puntuación peor calidad de vida oral (89).

• **Escala hospitalaria ansiedad-depresión:** Escala Hospitalaria de Ansiedad Depresión (EHAD), está compuesta por dos subescalas, una evalúa estados de ansiedad (EH-A) y otra el estado depresivo (EH-D); cada una de ellas compuesta por 7 items con puntuaciones de 0 a 3. Una puntuación por encima de 10 indica presencia de ansiedad o depresión, puntuaciones entre 8-10 estarían en límite y menos de 7 indican ausencia de ansiedad/depresión (87).

- **Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh:** Este cuestionario consta de 19 preguntas divididas en 7 apartados, cada apartado corresponde a una característica específica del patrón del sueño: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada uno de estos 7 apartados recibe una puntuación de 0 a 3 (0= ausencia de problemas en esta característica y 3 gran problema). La puntuación final corresponde a la suma de los 7 apartados siendo la puntuación máxima de 21 puntos. Una puntuación  $\leq 5$  describe una calidad del sueño satisfactoria, mientras que una puntuación  $>5$  indica desordenes del sueño (100).
- **Somnolencia Diurna a través del Cuestionario de Epworth:** Compuesto por 8 preguntas que simulan situaciones en las que el participante califica la probabilidad de que le de sueño. A mayor probabilidad mayor puntuación; el resultado del cuestionario es la suma de las puntuaciones de las 8 preguntas cuanto mayor sea esta cifra mayor grado de somnolencia diurna (101-103).

La segunda visita se realizó después de la administración del tratamiento y se volvieron a medir todas las variables clínicas expuestas en la primera, así como la satisfacción de los pacientes con el tratamiento y sus propiedades organolépticas. Del mismo modo se identificó la presencia de efectos secundarios presentados a lo largo de los dos meses y el tiempo que duraba el alivio de los síntomas (ninguno; progresivo;  $<2h$ ;  $8-2h$ ;  $>8h$ )

#### 4.3.4. Características y aplicación del tratamiento

El tratamiento tanto de Melatonina como placebo constaba de láminas comestibles presentadas en prácticos strips que permiten una rápida absorción de nutrientes, liberando instantáneamente sus componentes.

##### - Principio Activo:

Las láminas están fabricadas con una combinación de excipientes de celulosa y almidón comestibles en los que se dosifica el principio activo:

- 1 mg de Melatonina por strip.

- **Forma de presentación:**

Los strips vienen repartidos en cajas de 24 unidades. Para asegurar su integridad, cada strip viene introducido en un sobre de aluminio sellado tanto para Melatonina como para Placebo (Figura 4.2A) y cumple las siguientes características:

- Tamaño: 22 x 32 mm
- Espesor: inferior a 1 mm
- Color: verde
- Sabor: menta

Se pueden observar las propiedades físicas de los strips en la figura 4.2B, idénticas entre Melatonina y Placebo, este último en ausencia de principio activo.

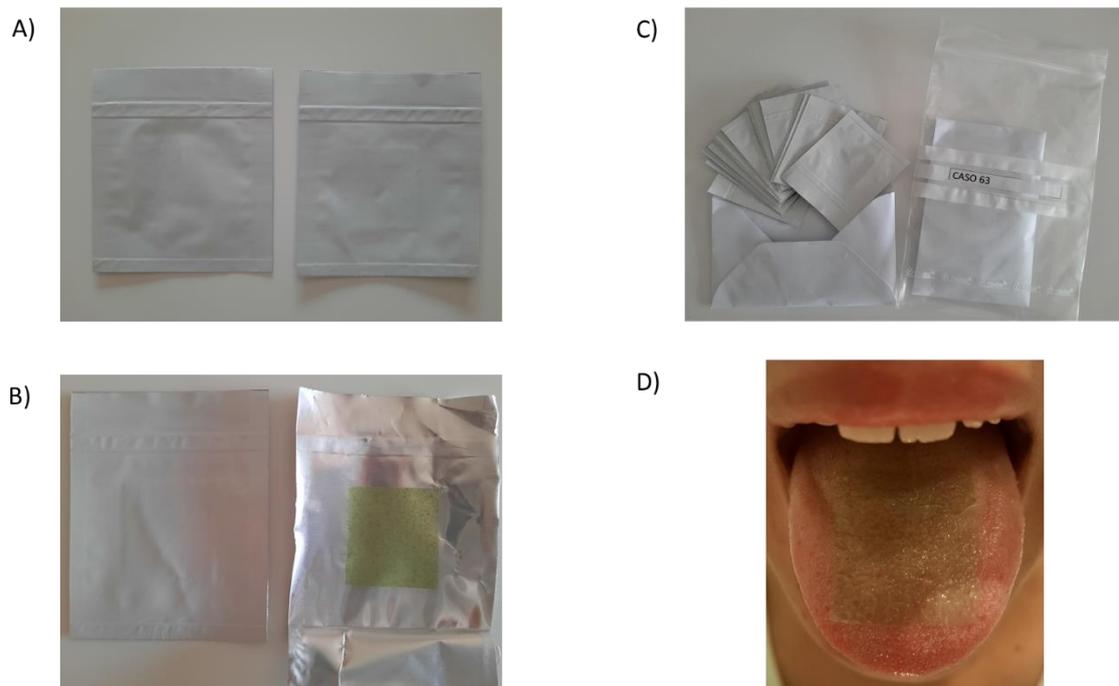
La aleatorización la realizó un profesional ajeno al estudio y permaneció en un sobre cerrado hasta el final de la investigación.

- **Modo de aplicación**

A todos los pacientes se les entregó el tratamiento completo para dos meses que incluía 60 strips distribuidos en dos sobres que contenían 30 dosis cada uno dentro de una bolsa con cierre hermético y el correspondiente número de paciente. En ningún caso ni el paciente ni el profesional podían identificar el tratamiento administrado Figura 4.2C.

El primer strip fue administrado en la consulta entrenando al paciente para su colocación siempre en la misma zona (dorso lingual, localización de ardor). La hora de administración se estableció en las 19.00h, todos los días durante los dos meses siguientes a la primera visita. Figura 4.2D.

En el grupo Clonazepam se prescribió Rivotril® 2,5mg/ml (Roche Farma S.A Madrid-España) en solución oral, debiendo administrar 5 gotas (0,5mg de Clonazepam) por la mañana y 5 gotas por la noche mantenidas a modo de enjuague durante 1,5 minutos durante dos meses. Es importante matizar que en ningún momento los pacientes debían tragar el fármaco.



**Figura 4.2** Forma de administración de Melatonina y Placebo. **A)** Sobres idénticos de aluminio que contienen strips de Melatonina o Placebo; **B)** Strip de Melatonina/Placebo en el que se observan las propiedades físicas descritas; **C)** Suministro del tratamiento al paciente para dos meses que contiene dos sobres con 30 strips cada uno dentro de una bolsa con cierre hermético y numeración de paciente. **D)** Forma de administración de cada strip en dorso lingual.

#### 4.3.5. Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se utilizó el paquete informático IBM SPSS Statistics 25® (España). En primer lugar, se realizó la validación de los datos mediante el estudio de la Normalidad (Test Shapiro-Wilks), la Homocedasticidad (Test de Levene) y la Esfericidad. En los casos de ausencia de alguna de las anteriores propiedades, tras transformaciones logarítmicas, se alcanzan valores no significativos para los contrastes, siendo todos los datos válidos para su análisis.

Para la descripción de la muestra se utilizaron técnicas de estadística descriptiva básica (media, mediana, rango y desviación típica) y para la comparación de las medias de las diferentes variables entre los 3 grupos se utilizaron Modelo Lineal General de Medidas Repetidas, y para la evaluación entre grupos antes y después del tratamiento se utilizaron las comparaciones por pares. Se consideraron resultados significativos con un valor  $p < 0,05$ .

#### **4.4. Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA**

##### **4.4.1. Diseño del estudio**

Este estudio descriptivo longitudinal fue realizado en el Departamento de Medicina Oral de la Universidad de Murcia (Hospital Morales Meseguer) desde noviembre de 2019 a mayo 2020.

##### **4.4.2. Descripción de la muestra**

Se incluyen un total de 40 pacientes (36 mujeres y 4 hombres) con una media de edad de 56,5 años atendiendo a los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

- Firma de consentimiento informado
- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes capaces de responder correctamente a los cuestionarios incluidos en el protocolo.
- Pacientes con diagnóstico previo de Síndrome de boca Ardiente atendiendo a los criterios establecidos por la International Headache Society en 2018.

Así mismo, se excluyeron pacientes con lesiones atribuibles a alguna de las entidades que pudieran causar la sintomatología: liquen plano, reacción liquenoide, candidiasis, alteraciones analíticas (perfiles de Hierro, Ferritina, Vitamina B12, Zinc), enfermedades tiroideas no controladas, síndrome seco, pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia en zona cabeza y cuello, alergia a materiales odontológicos y pacientes embarazadas.

El protocolo de estudio siguió los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Murcia.

##### **4.4.3. Protocolo clínico**

Todos los pacientes fueron sometidos a una entrevista clínica estandarizada llevada a cabo por el mismo profesional, así como una exploración odontológica con el fin de establecer el diagnóstico de Síndrome de boca ardiente comprobando la ausencia de lesiones en la cavidad oral y la normalidad de los parámetros analíticos.

Después del registro de datos de edad y sexo los pacientes respondieron a los siguientes cuestionarios validados para las variables propuestas (ANEXO III):

- **Dolor- EVA (Escala Visual Analógica):** El paciente valora del 0 al 10 la intensidad de dolor (ardor) que siente en la actualidad siendo 0= Ausencia de ardor 10= Ardor extremo. Se observa una línea numerada donde puede establecer la puntuación

- **Perfil psicológico Ansiedad/Depresión- Escala Hospitalaria de Ansiedad Depresión (EH-A EH-D) (11):** Este cuestionario está compuesto por dos subescalas referidas a ansiedad o depresión; cada una contiene 7 ítems con 4 respuestas puntuadas de 0 a 3. Se considera probable presencia de ansiedad o depresión en puntuaciones mayores de 10, de 8 a 10 se considera posible presencia de ansiedad o depresión y una puntuación de 7 o menos indica que no existe una presencia significativa de estos patrones (88).

- **Calidad de sueño – Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI).** Este cuestionario consta de 19 preguntas divididas en 7 apartados, cada apartado corresponde a una característica específica del patrón del sueño: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada uno de estos 7 apartados recibe una puntuación de 0 a 3 (0= ausencia de problemas en esta característica y 3 gran problema). La puntuación final corresponde a la suma de los 7 apartados siendo la puntuación máxima de 21 puntos. Una puntuación  $\leq 5$  describe una calidad del sueño satisfactoria, mientras que una puntuación  $> 5$  indica desordenes del sueño (100).

- **Afrontación del Dolor- Escala de Catastrofización del dolor (PSC):** Esta escala consta de 13 ítems, que se refieren a pensamientos, sentimientos o sensaciones que el paciente experimenta en situaciones de dolor, cada uno de estos ítems se puntúa de 0 a 5 (0= nunca, 4=Siempre). Se divide en 3 dimensiones: Rumiación, Magnificación y Desesperación. La puntuación total oscila entre 0 y 52 cuanto más alta sea mayor catastrofización del dolor (104).

El control después del inicio de la pandemia se realizó mediante una entrevista telefónica, realizada por el mismo profesional, aplicando de nuevo los test descritos tras 1 mes y medio de confinamiento en España.

#### 4.4.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS, se llevó a cabo la estadística descriptiva básica, utilizando los test: Chi cuadrado y Wicolxon así como el test T-Student apareado para evaluar si existe correlación y cambios significativos entre las variables antes del inicio de la pandemia (PRECOVID) y después (POSTCOVID). El valor de significación se estableció en  $P < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

---

## 5.1. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:

### Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en: Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral.

La muestra de estudio se compuso de 82 individuos (71 hombres y 11 mujeres), de ellos 51 estaban diagnosticados de SBA y 31 constituyeron el grupo control. En la tabla 5.1 se pueden observar las características de cada grupo.

**Tabla 5.1.** Características generales entre grupos. a, Test T-Student; b, Test Mann Whitney; c Test Chi Cuadrado de Pearson. Los valores en rojo indican significación estadística

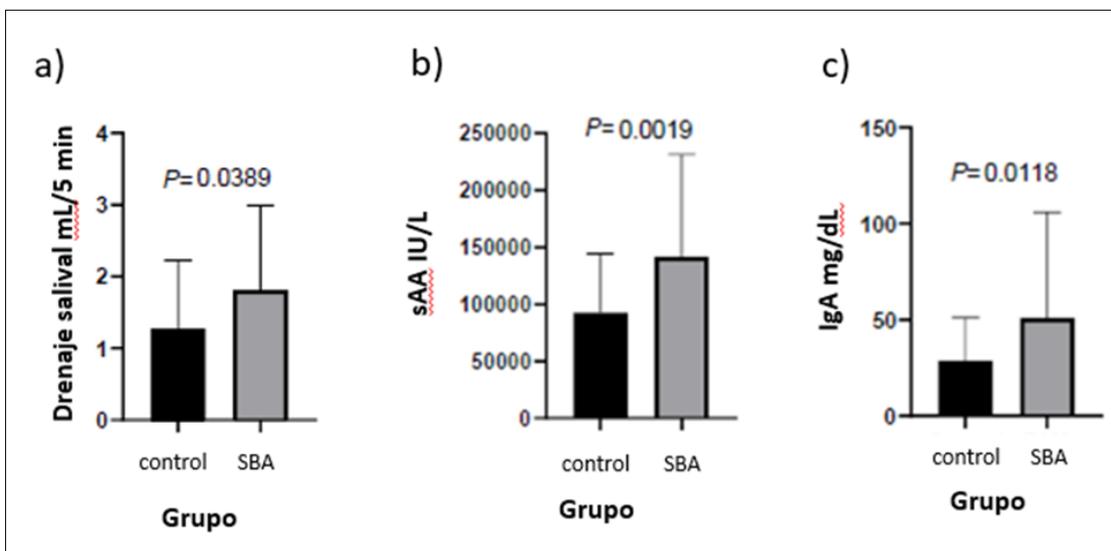
Variable	Control	SBA	p
<b>Sexo, n (%)</b>			0,083 <sup>c</sup>
Mujeres	26(76,5)	45 (88,2)	
Hombres	5 (14,7)	6 (11,8)	
<b>Edad (media) (SD) años</b>	58.3 (11,05)	59 .12 (12.29)	0,765 <sup>a</sup>
<b>Fumadores n (%)</b>			0,292 <sup>c</sup>
Sí	10 (32,3)	11 (21,6)	
No	18 (58,1)	29 (56,9)	
Ex fumador	3 (9,7)	11 (21,6)	
<b>Consumo Alcohol</b>			0,212 <sup>c</sup>
Menos de una vez la semana	21 (61,8)	31 (60,8)	
Diario	2 (5,9)	9 (17,6)	
Fines de semana	11 (32,4)	11 (21,6)	
<b>Cepillado dental</b>			0,236 <sup>c</sup>
No	0 (0)	1 (2)	
Menos de una vez a día	1 (3,2)	1 (2)	
Una vez al día	7 (22,6)	5 (9,8)	
Dos veces al día	14 (45,2)	18 (35,3)	
≥3 veces/día	9 (29)	26 (51)	
<b>Uso Hilo dental n (%)</b>			<b>0,006<sup>c</sup></b>
No	23(74,2)	22 (43,1)	
Sí	8 (25,8)	29 (56,9)	
<b>Uso de colutorios</b>			0,080 <sup>c</sup>
No	28 (90,3)	38 (74,5)	
Sí	3 (9,7)	13 (25,5)	
<b>Ausencias dentales (media) (SD)</b>	2.1 (2,82)	5,8 (8,3)	<b>0,004<sup>b</sup></b>
<b>Ausencias dentales n(%)</b>			0,098 <sup>c</sup>
1-5	29 (93,5)	39 (76,5)	
6-9	0 (0)	5 (9,8)	
<10	2 (6,5)	7 (13,7)	
<b>Caries (media) (SD)</b>	0,42 (0,99)	0,2 (1,13)	0,121 <sup>b</sup>
<b>OHIP 14 (media) (SD)</b>	14,33 (1,37)	33,1 (9,02)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>EHA (media) (SD)</b>	3,77 (2,3)	8,71 (3,82)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>EHD (media) (SD)</b>	2,9 (2,4)	4,1 (3,6)	0,292 <sup>b</sup>
<b>EVA (media) (SD)</b>	0 (0)	8,12 (1,77)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>EVA entre grupos n (%)</b>			
Medio		1 (2,0)	
Moderado		16 (31,4)	
Severo		34 (66,7)	

No se encontraron diferencias significativas en edad, sexo ni en hábitos de consumo de tabaco y alcohol.

En cuanto a los hábitos de higiene oral no se encontraron diferencias significativas (cepillado y uso de colutorios), los pacientes con SBA hacían un mayor uso del hilo dental que el grupo control ( $p < 0,01$ ) y en este se encontró un mayor número de caries aunque sin diferencias significativas entre ambos ( $p > 0,05$ ). Los pacientes del grupo SBA presentaban un mayor número de ausencias dentales que el grupo control ( $p < 0,01$ )

Respecto a las variables clínicas estudiadas la media de la escala visual analógica de ardor en el grupo SBA fue mayor a 8. En el grupo control se corroboró que ningún paciente padecía ardor oral obteniendo una puntuación de 0 en todos los casos. La escala de Calidad de Vida oral (OHIP-14) fue 2,3 veces mayor en grupo SBA que en el grupo control ( $p < 0,001$ ).

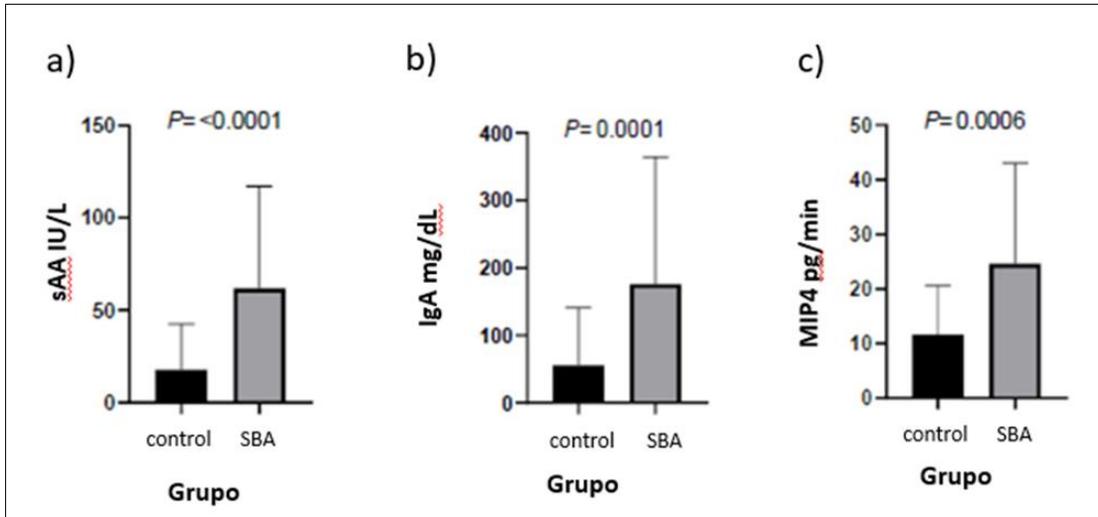
Con respecto al perfil psicológico evaluado a través de la escala hospitalaria de ansiedad depresión, el grupo SBA volvió a presentar puntuaciones 2,3 veces mayores en ansiedad que el grupo control ( $p < 0,001$ ); mientras que en el apartado depresión tuvo puntuaciones 1,4 veces más altas, pero no fueron significativas respecto a control ( $p > 0,05$ ); Del mismo modo, la cantidad de saliva en reposo fue 1,4 veces mayor en el grupo SBA que en el grupo control ( $p < 0,05$ ) (Figura 5.1 y Tabla 5.1).



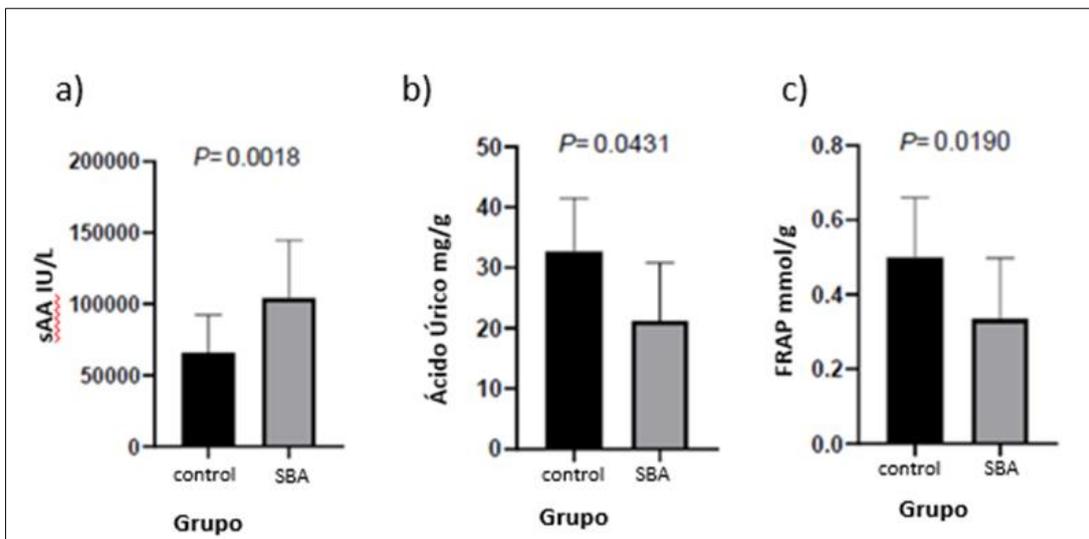
**Figura 5.1.** Drenaje salival (a), alfa amilasa salival (b), Inmunoglobulina A (c), en controles ( $n=31$ ) y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente ( $n=51$ ). Las diferencias de mediana y media  $\pm$ SD en drenaje son 0.54 and  $0.75 \pm 0.41$ , para sAA 48,660 y  $109,536 \pm 41,492$  y para IgA 22.47 y  $34.01 \pm 12.72$

Los marcadores salivales estudiados en los que se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos fueron: sAA ( $p < 0,001$ ) e IgA ( $p < 0,05$ ) (Tabla 5.1).

Al corregir los valores absolutos de los biomarcadores salivales según la cantidad de saliva se obtuvieron valores mayores en grupo SBA para sAA, IgA y MIP4 respecto a grupo control (Figura 5.2 y Tabla 5.2), del mismo modo se corrigieron los valores según el contenido proteico total de las muestras y en este caso se observaron valores mayores de sAA, y menores para ácido úrico y FRAP (Figura 5.3).



**Figura 5.2.** Alfa amilasa salival (sAA; (a)), inmunoglobulina A (IgA; (b)) and proteína inflamatoria de macrófagos- 4 (MIP4; (c)) corregidos según cantidad de fluido salival en controles (n = 31) y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (BMS; n = 51). Diferencia de mediana y media  $\pm$ SD para sAA son 44.0 y  $47.4 \pm 15.91$ , para IgA son 119.9 y  $147.6 \pm 38.4$  y son MIP4 son 13.0 y  $33.6 \pm 27.2$ .



**Figura 5.3.** Alfa amilasa salival [sAA; (a)], Ácido Úrico (b) y Potencial reductor férrico[FRAP; (c)] corregido según proteínas totales en controles (n=31) y pacientes con Síndrome de Boca Ardiente (SBA; n=51). Diferencias de medias y medianas  $\pm$ SD para sAA son 38,525 y  $33,653 \pm 15,365$ , para ácido úrico son 11,5 y  $7585 \pm 4593$  y para FRAP son 0,17 y  $0,1413 \pm 0,06614$ .

La correlación de los datos puede observarse en la tabla 5.2. La evaluación de los valores absolutos expresó una correlación positiva entre el EVA de ardor y la cantidad total de proteínas ( $r=0.241;p<0,05$ ), sAA ( $r=0.260;p<0,05$ ) e IgA ( $r=0,334;p<0,01$ ); EHA se correlacionó con las proteínas totales ( $r=0.251;p<0,05$ ), IgA ( $r=0,302;p<0,05$ ), PEDF ( $r=0,351; p<0,01$ ) y MIP4( $r=0,267;p<0,05$ ) y EHD con IgA ( $r=0.261;p<0,05$ ), PEDF( $r=0,363; p<0,01$ ) y MIP4 ( $r=0,271; p<0,05$ ); OHIP14 se correlacionó con IgA ( $r=0,273; p<0,05$ )

Después de la corrección de datos según la cantidad de fluido salival se revelaron correlaciones entre EVA y sAA ( $r=0,269;p<0,05$ ) e IgA( $r=0,367;p <0,01$ );y entre EHA e IgA ( $r=0,388; p<0,01$ ), PDEF ( $r=0,297;p<0,05$ ) y MIP4( $r=0,264;p<0,05$ ). EHD se relacionó con PDEF ( $r=0,386; p=0,01$ ) y MIP4 ( $r=0.269;p<0,05$ ) y también se correlacionó OHIP-14 e IgA ( $r=0,313;p<0,01$ ) (Tabla 5.3).

Se obtuvieron correlaciones negativas entre AAs y OHIP-14 ( $r=-0,242;p<0,05$ ) y entre EHA y FRAP ( $r=0,250; p <0,05$ ) y PCR ( $r=-0,243; p<0,05$ ) (Tabla 5.3).

**Tabla 5.2.** Datos de Mediana y rango de marcadores salivales en controles sanos (n=31) y grupo Síndrome de Boca Ardiente (n = 51).

Marcador	Controles		SBA		P
	Mediana	25-75	Mediana	25-75	
<b>Valores absolutos</b>					
Drenaje salival, ml/ 5 min	1.27	0.85-2.22	1.81	1.25-2.99	<b>0.038</b>
Proteínas totales, mg/dL	122.09	94.9-211.23	157.10	85.89-275.91	0.238
Acido Úrico, mg/dL	3.73	2.83-5.27	3.24	1.88-5.88	0.576
AAs, IU/L	92680	37270-144180	141340	83815-231445	<b>0.002</b>
IgA, mg/dL	28.65	11.89-51.21	51.12	24.95-105.87	<b>0.012</b>
FRAP, mmol/L	0.61	0.48-0.87	0.55	0.33-0.89	0.549
Hp, ng/mL	1366.64	1023.6-2598	1593.12	1072.72-2605.6	0.518
PCR, ng/mL	25.01	10.93-54.07	17.93	8.52-66.46	0.534
a1AT, ng/mL	1.31	0.44-4.99	1.31	0.7-2.81	0.825
PEDF, ng/mL	5.25	1.95-13.70	8.57	3.29-16.04	0.156
SAP, ng/mL	28.68	15.12-34.85	20.05	9.7-38.4	0.432
MIP4, ng/mL	0.06	0.02-0.08	0.05	0.03-0.11	0.565
CC4, ng/mL	11.11	4.26-20.79	10.15	6.23-22.01	0.655
<b>Corrección por cantidad de saliva</b>					
Ácido Úrico, ng/min	10.23	1.26-17.95	14.03	8.05-19.51	0.264
AAs, IU/min	17.71	5.33-42.61	61.75	32.43-117.03	<b>&lt;0.001</b>
IgA, ng/min	56.08	30.76-141.39	176.00	97.79-364.26	<b>&lt;0.001</b>
FRAP, mmol/min	0.17	0.09-0.28	0.22	0.14-0.31	0.185
Hp, ng/min	471.22	138.26-997.52	611.5	336.04-1271.51	0.139
CRP, ng/min	5.61	1.77-14.23	10.7	3.55-19.11	0.189
a1AT, ng/min	0.28	0.12-1.13	0.47	0.31-1.10	0.063
PEDF, ng/min	0.82	0.08 – 2.16	0.98	0.21-2.33	0.259
SAP, ng/min	6.71	2.49-14.41	7.06	4.05-16.52	0.236
MIP4, pg/min	11.56	5.88-20.51	24.59	12.71-42.95	<b>&lt;0.001</b>
CC4, ng/min	2.94	1.44-5.06	5.17	1.79-8.03	0.090
<b>Corrección por proteínas totales</b>					
Ácido Úrico, mg/g	32.69	17.37-41.49	21.24	13.84-30.81	<b>0.043</b>
AAs, IU/g	65695.93	29123.64-92371.35	104220.58	67602.09-144772.25	<b>0.002</b>
IgA, mg/g	229	90.07-352.6	296.09	179.36-481.09	0.094
FRAP, mmol/g	0.50	0.33-0.66	0.33	0.26-0.50	<b>0.019</b>
Hp, mg/g	1231.16	586.04-1942.86	1034.73	688.04-1461.08	0.758
CRP, mg/g	20.56	8.19-32.98	13.86	7.59-22.6	0.169
a1AT, mg/g	1.17	0.36-2.79	0.91	0.38-1.82	0.383
PEDF, mg/g	4.78	1.55-8.57	6.01	3.39-9.08	0.234
SAP, mg/g	23.42	10.32-29.43	13.78	8.14-19.98	0.068
MIP4, mg/g	0.04	0.02-0.06	0.04	0.03-0.06	0.926
CC4, mg/g	7.73	2.75-17.42	7.66	3.53-13.58	0.845

AAs, alfa amilasa salival; IgA, inmunoglobulina A; Hp, haptoglobina; PCR, Proteína C reactiva; a1AT, α1-Antitripsina; PEDF, Factor erivado del epitelio pigmentario; SAP amiloide P sérico; MIP4, Proteína inflamatoria de macrófagos 4; CC4, Complemento C4;. Los datos en color rojo indican diferencias estadísticamente significativas

**Tabla 5.3.** Correlación de variables clínicas y salivales ajustadas por edad y sexo.

	EVA r (P)	OHIP14 r (P)	HAD-A r (P)	HAD-D r (P)	Caries r (P)	Ausencias dentales r (P)
<b>Valores absolutos</b>						
Drenaje salival, mL/5min	0.233 (0.054)	0.21 (0.083)	0.035 (0.774)	-0.100 (0.415)	-0.039 (0.749)	0.019 (0.878)
PT, mg/dL	<b>0.241 (0.046)</b>	0.15 (0.218)	<b>0.251 (0.037)</b>	0.189 (0.119)	-0.007 (0.952)	-0.086 (0.485)
Ácido Úrico, mg/dL	0.068 (0.581)	-0.103 (0.398)	-0.014 (0.912)	0.078 (0.523)	0.028 (0.819)	0.006 (0.960)
AAs, IU/L	<b>0.260 (0.031)</b>	0.111 (0.363)	0.125 (0.305)	-0.059 (0.632)	-0.064 (0.602)	-0.049 (0.687)
IgA, mg/dL	<b>0.334 (0.005)</b>	<b>0.273 (0.023)</b>	<b>0.302 (0.012)</b>	<b>0.261 (0.030)</b>	-0.03 (0.805)	-0.012 (0.923)
FRAP, mmol/L	0.088 (0.472)	-0.085 (0.487)	-0.035 (0.775)	0.082 (0.501)	0.03 (0.808)	0.002 (0.989)
Hp, ng/mL	0.079 (0.518)	-0.001 (0.993)	0.057 (0.639)	0.044 (0.717)	0.02 (0.872)	0.007 (0.955)
CRP, ng/mL	0.04 (0.746)	-0.062 (0.613)	-0.075 (0.541)	-0.009 (0.943)	0.044 (0.72)	0.018 (0.883)
α1AT, ng/mL	-0.073 (0.55)	-0.045 (0.716)	-0.11 (0.37)	-0.146 (0.231)	0.071 (0.56)	-0.281 (0.019)
PEDF, ng/mL	0.127 (0.297)	0.222 (0.067)	<b>0.351 (0.003)</b>	<b>0.363 (0.002)</b>	0.006 (0.961)	-0.081 (0.506)
SAP, ng/mL	0.073 (0.553)	0.011 (0.931)	-0.025 (0.841)	-0.11 (0.370)	-0.028 (0.82)	-0.034 (0.783)
MIP4, ng/mL	0.11 (0.368)	0.205 (0.091)	<b>0.267 (0.026)</b>	<b>0.271 (0.024)</b>	-0.024 (0.842)	-0.124 (0.311)
CC4, ng/mL	-0.009 (0.941)	-0.023 (0.851)	-0.034 (0.782)	0.099 (0.420)	0.138 (0.257)	0.083 (0.495)
<b>Corrección cantidad de Saliva</b>						
Ácido Úrico, mg/min	0.113 (0.357)	-0.157 (0.199)	-0.099 (0.419)	-0.106 (0.384)	-0.046 (0.71)	-0.032 (0.797)
AAs, IU/min	<b>0.269 (0.025)</b>	0.14 (0.251)	0.102 (0.402)	-0.047 (0.701)	-0.099 (0.418)	-0.011 (0.926)
IgA, mg/min	<b>0.367 (0.002)</b>	<b>0.313 (0.009)</b>	<b>0.338 (0.004)</b>	0.195 (0.108)	-0.055 (0.653)	-0.023 (0.851)
FRAP, mol/min	0.204 (0.092)	-0.017 (0.89)	-0.112 (0.36)	-0.119 (0.331)	-0.042 (0.733)	-0.05 (0.682)
Hp, ng/min	0.179 (0.14)	0.173 (0.156)	0.02 (0.871)	-0.043 (0.723)	-0.044 (0.718)	0.013 (0.917)
PCR, ng/min	-0.044 (0.72)	-0.081 (0.508)	-0.152 (0.213)	-0.161 (0.185)	-0.006 (0.961)	0.001 (0.992)
α1AT, ng/min	0.111 (0.364)	0.135 (0.269)	-0.106 (0.386)	-0.154 (0.207)	0.043 (0.725)	-0.16 (0.188)
PEDF, ng/min	0.122 (0.318)	0.198 (0.104)	<b>0.297 (0.013)</b>	<b>0.386 (0.001)</b>	0.01 (0.937)	-0.05 (0.682)
SAP, ng/min	0.072 (0.555)	0.01 (0.937)	-0.026 (0.834)	-0.109 (0.371)	-0.028 (0.819)	-0.032 (0.792)
MIP4, ng/min	0.116 (0.342)	0.22 (0.069)	<b>0.264 (0.028)</b>	<b>0.269 (0.026)</b>	-0.009 (0.938)	-0.127 (0.299)
CC4, ng/min	0.167 (0.171)	0.044 (0.718)	-0.025 (0.841)	-0.068 (0.58)	0.059 (0.633)	-0.052 (0.669)
<b>Corrección PT</b>						
Ácido Úrico, mg/g	0.161 (0.171)	0.136 (0.249)	0.153 (0.193)	0.123 (0.297)	-0.021 (0.859)	0.086 (0.468)
AAs, IU/g	-0.183 (0.119)	<b>-0.242 (0.038)</b>	-0.204 (0.082)	-0.109 (0.356)	0.013 (0.910)	0.022 (0.850)
IgA, mg/g	0.183 (0.118)	0.117 (0.321)	0.171 (0.145)	0.038 (0.750)	-0.018 (0.879)	-0.006 (0.961)

**Continuación Tabla 5.3**

FRAP, mmol/g	-0.188 (0.109)	-0.222 (0.058)	<b>-0.250 (0.032)</b>	-0.122 (0.299)	0.025 (0.832)	0.005 (0.963)
Hp, mg/g	-0.063 (0.593)	-0.049 (0.676)	-0.098 (0.408)	-0.09 (0.446)	-0.109 (0.356)	-0.001 (0.992)
PCR, mg/g	-0.15 (0.201)	-0.157 (0.182)	<b>-0.243 (0.037)</b>	-0.17 (0.147)	0.092 (0.437)	0.007 (0.950)
α1AT, mg/g	-0.203 (0.083)	-0.165 (0.161)	-0.208 (0.075)	-0.187 (0.111)	0.074 (0.531)	-0.155 (0.187)
PEDF, mg/g	-0.05 (0.675)	0.043 (0.719)	0.153 (0.194)	0.159 (0.177)	0.064 (0.588)	0.032 (0.787)
SAP, mg/g	0.069 (0.558)	0.006 (0.961)	-0.026 (0.823)	-0.099 (0.401)	-0.025 (0.831)	-0.022 (0.853)
MIP4, mg/g	-0.021 (0.857)	0.086 (0.464)	0.154 (0.189)	0.165 (0.160)	-0.012 (0.917)	-0.035 (0.768)
CC4, mg/g	-0.129 (0.272)	-0.115 (0.330)	-0.093 (0.433)	-0.042 (0.721)	0.164 (0.162)	0.002 (0.987)

AAs, Alfa amilasa salival; IgA, inmunoglobulina A; Hp, haptoglobina; PCR, Proteína C reactiva; α1AT, α1-Antitripsina; PEDF, Factor derivado del epitelio pigmentario; SAP, Amiloide P sérico; MIP4, Proteína Inflamatoria de Macrófagos; CC4, Complemento C4. PT, Proteínas Totales. Los datos en color rojo revelan diferencias estadísticamente significativas.

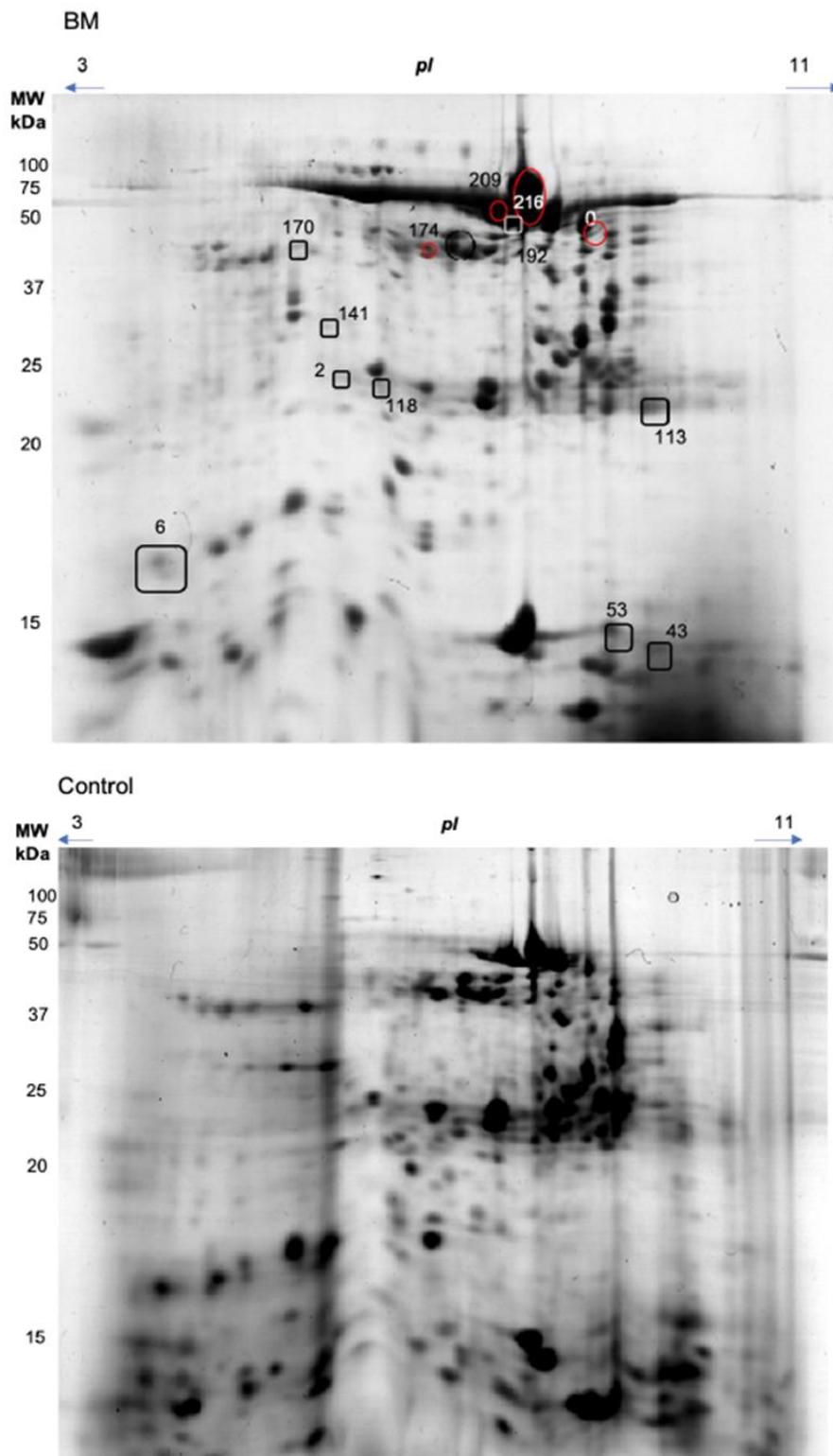
**5.2. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:**

**Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control.**

No se encontraron diferencias significativas en la concentración total de proteínas salivales entre pacientes con Síndrome de Boca Ardiente y el grupo control (SBA=569,9 ±254,8 µg/mL; controles=537,3 ±196 µg/mL; p=0,745) y tampoco en la cantidad de fluido salival (SBA= 3,7±1,6mL; controles= 2,3±1,6mL; p=0,132).

Las imágenes en gel más representativas se observan en la Figura 5.4. El análisis bidimensional revela un total del 141 “spots” presentes en ambos grupos; se observaron diferencias significativas (p<0,05) entre el grupo SBA y el grupo control en nueve de ellos: 2,43,58,118,141,170,174,192,209 que se seleccionaron para su identificación mediante espectrometría de masas (Tabla 5.4).

El análisis estadístico revela las diferencias en la presencia de proteínas salivales entre ambos grupos (Figura 5.5). Diez spots presentan puntuaciones más altas o iguales a 2 (0,43,53,56,58,113,216,170,192,209) en el test VIP y, por tanto, son los que más contribuyen a las diferencias entre grupos y se incluyeron para la identificación mediante espectrometría de masas (Tabla 5.4).



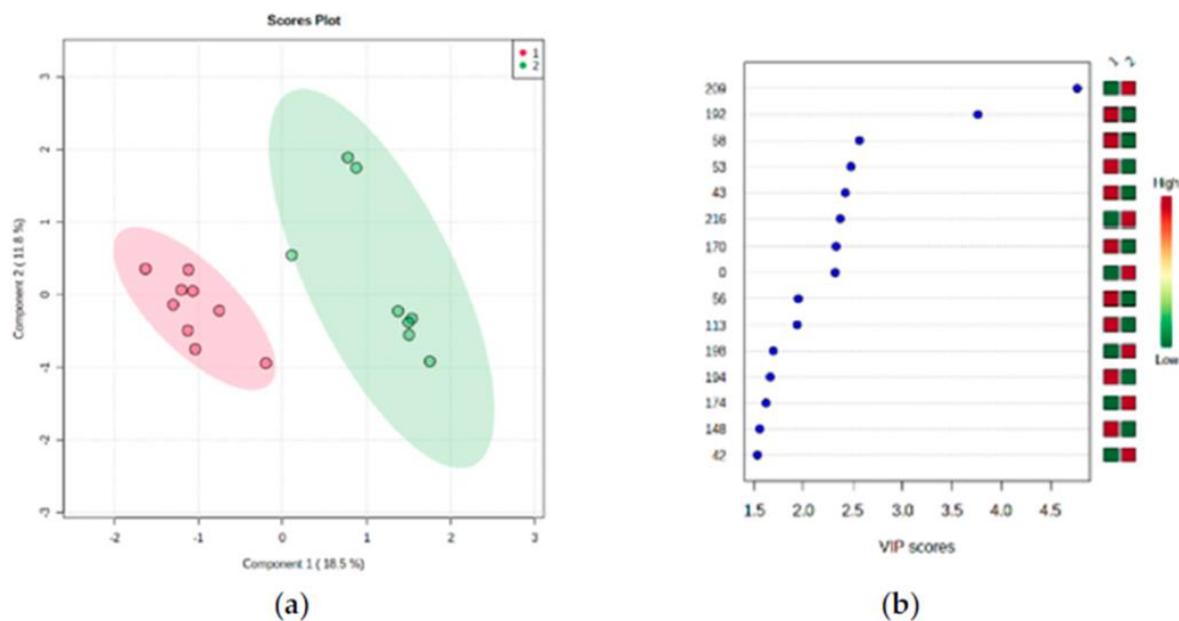
**Figura 5.4:** Representación de Electroforesis bidimensional de las proteínas salivales de pacientes con SBA (Imagen superior) y control (Imagen inferior). Las proteínas que presentan diferencias significativas se encuentran rodeadas con un círculo rojo (mayores en SBA) o por un cuadrado (mayor en grupo control).

**Tabla 5.4-** Spots identificados en espectrometría de masas. Las cantidades se expresan con Mediana (percentil 25-75)

Spot	Espectro	Péptido	Puntuación	Cobertura	Intensidad	Proteína (mw)	Nºacceso	Nombre	C	SBA	p
<b>58</b>	5	4	34.68	4.9	2.22x10 <sup>4</sup>	69365.5	P02768	Albúmina	0.684	0.086	0.001
	5	3	31.59	17.8	6.65x10 <sup>4</sup>	16572.2	P12273	Proteína inductora Prolactina	(0.426-	(0.20-	
	5	3	30.68	25.4	2.44x10 <sup>4</sup>	11283.7	P81605	Dermicina	0.684)	0.421)	
	2	1	14.54	4.3	2.43x10 <sup>4</sup>	24478.4	Q86WR0	Dominio en espiral que contiene la proteína 25			
<b>118</b>	12	7	84.61	12.9	1.35x10 <sup>5</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	0.207	0.005	0.023
	6	3	32.42	47.6	6.03x10 <sup>4</sup>	11764.8	P01834	Inmunoglobulina kappa	(0.074-	(0.005-	
<b>192</b>	81	24	362.45	51.6	3.20x10 <sup>6</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	1.038	0.121	0.002
	5	3	36.75	8.7	4.16x10 <sup>4</sup>	37654	P01876	Inmunoglobulina alfa 1	(0.595-	(0.326-	
	2	1	11.96	4.3	2.33x10 <sup>4</sup>	24478.4	Q86WR0	Dominio en espiral que contiene proteína 25	1.285)	1.090)	
<b>2</b>	4	3	28.1	3.4	2.45x10 <sup>4</sup>	69365.5	P02768	Albúmina	0.118	0.007	0.004
	1	1	15.97	4.3	9.20x10 <sup>3</sup>	24478.4	Q86WR0	Dominio en espiral que contiene proteína 25	(0.052-	(0.007-	
<b>141</b>	7	4	49.52	24.5	5.03x10 <sup>4</sup>	11283.7	P81605	Dermicina	0.116	0.012	0.0001
	1	1	11.92	4.3	2.11x10 <sup>4</sup>	24478.4	Q86WR0	Dominio en espiral que contiene proteína 25	(0.070-	(0.012-	
	2	1	10.93	0.4	3.13x10 <sup>4</sup>	216853.7	Q8TF72		0.132)	0.047)	
<b>170</b>	9	9	97.49	24.2	5.68x10 <sup>4</sup>	42741	P30740	Inhibidor elastasa leucocitaria (Serpina B1)	0.476	0,012	0.0004
<b>43</b>	7	5	49.82	34.5	6.48x10 <sup>4</sup>	11283.7	P81605	Dermicidina	0.330	0.013	0.0004
	6	3	34.96	33.3	9.31x10 <sup>4</sup>	16387.4	P01037	Cistatina SN	(0.266-	(0.013-	
<b>209</b>	19	13	147.03	25.8	2.05x10 <sup>5</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	0.049	1.586	0.001
	4	3	36.45	7.9	2.69x10 <sup>5</sup>	37654	P01876	Cadena pesada de Inmunoglobulina alfa 1	(0.049-	(0.841-	
	2	2	16.14	15.4	1.08x10 <sup>4</sup>	11283.7	P81605	Dermicidina	0.147)	3.629)	
<b>174</b>	8	6	79.02	11.3	9.81x10 <sup>4</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	0.011	0.206	0.00005
	7	4	56.48	9.9	7.86x10 <sup>4</sup>	37654	P01876	Cadena pesada de Inmunoglobulina alfa 1	(0.11-	(0.159-	
	2	1	12.29	4.3	1.16x10 <sup>4</sup>	24478.4	Q86WR0	Dominio en espiral que contiene proteína 25	0.147)	0.427)	

**Continuación Tabla 5.4**

<b>Spot</b>	<b>Espectro</b>	<b>Péptido</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Cobertura</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Proteína (mw)</b>	<b>Nºacceso</b>	<b>Nombre</b>	<b>C</b>	<b>SBA</b>	<b>p</b>
<b>0</b>	56	22	298.52	52.2	2.01x10 <sup>6</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	0.027 (0.027- 0.027)	0.382 (0.142- 0.539)	0.049
<b>113</b>	12	4	55.29	60.07	2.95x10 <sup>5</sup>	11764.8	P01834	Inmunoglobulina kappa constante	0.512 (0.024- 0.890)	0.024 (0.024- 0.094)	0.03
	2	2	22.19	13.4	1.74x10 <sup>4</sup>	13147.6	A0A0C4DH	Inmunoglobulina kappa variable 3D-7			
	2	2	18.76	13.9	1.32x10 <sup>4</sup>	12625	55	Inmunoglobulina kappa variable 3D-11			
	3	2	15.57	13.7	2.04x10 <sup>4</sup>	12556.9	A0A0A0M RZ8 P01619	Inmunoglobulina kappa variable 3-20			
<b>216</b>	143		468.85	66.9	2.37x10 <sup>7</sup>	57766.8	P04745	Alfa amilasa 1	0.013 (0.013- 0.013)	0.105 (0.025- 0.146)	0.016
<b>53</b>	27		91.17	63.1	1.16x10 <sup>6</sup>	16387.4	P01037	Cistatina SN	1.914 (1.351- 3299)	0.709 (0.211- 1.823)	0.035
	18		50.06	34	1.05x10 <sup>6</sup>	16214.1	P01036	Cistatina S			



**Figura 5.5:** (a) Representación bidimensional de los componentes del análisis estadístico (PLS-DA) observándose una separación clara entre control (1) y SBA (2). (b) VIP (Variable de importancia en la proyección) describiendo los spots que más contribuyen a la separación ente grupos.

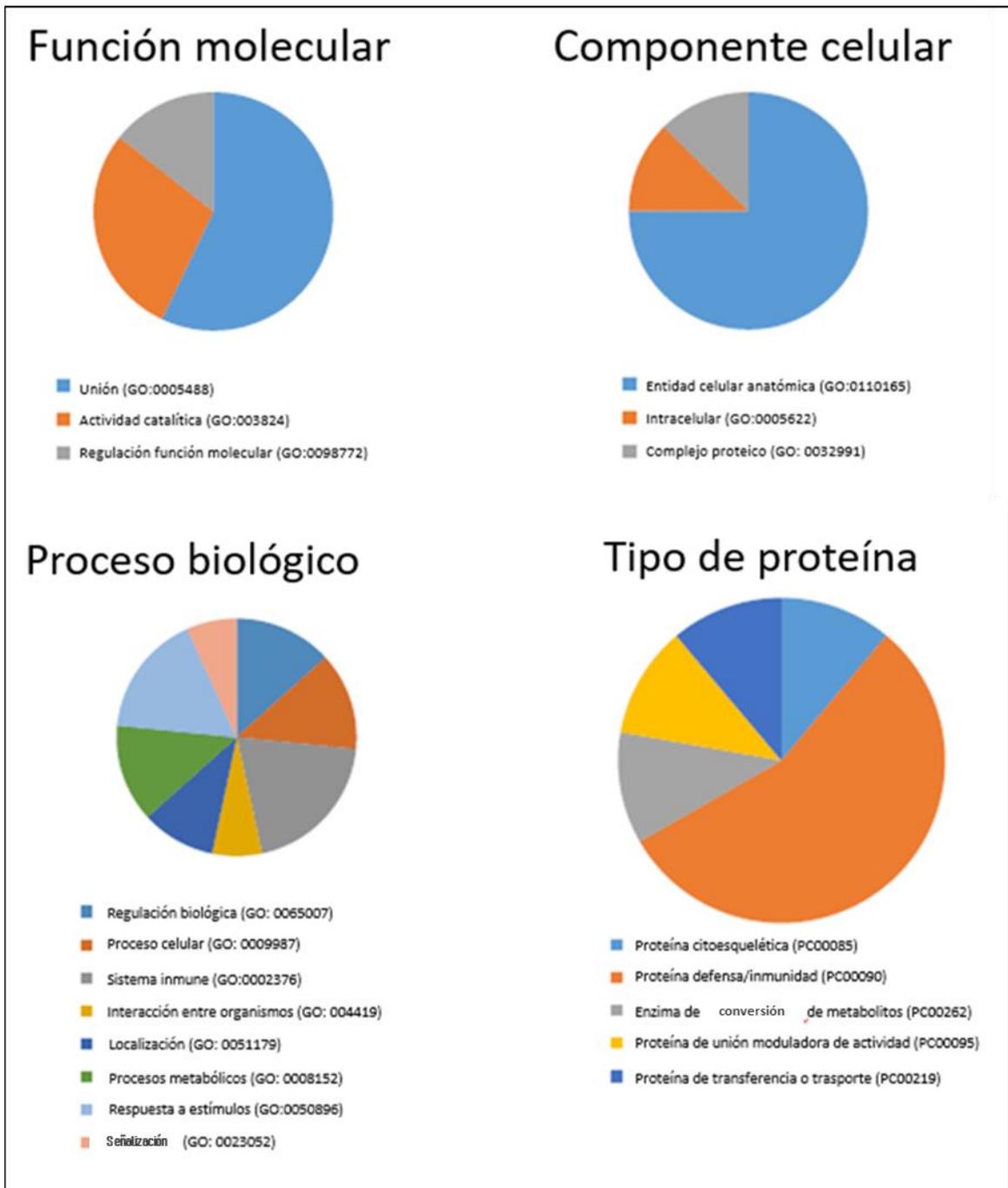
Finalmente se analizaron 13 spots que presentaban diferencias entre grupos:

Un total de 10 proteínas fueron identificadas en la composición de los 9 spots que presentaban diferencias estadísticamente significativas iniciales: Albúmina, alfa-amilasa 1, Cistatina-S, Cistatina SN, dominio en espiral que contiene proteína 25, Dermicina, cadena pesada de Inmunoglobulina alfa 1, Inmunoglobulina kappa, inhibidor elastasa leucocitaria (Serpina B1), proteína inducible de prolactina, proteína Shroom 3. En siete de los spots analizados se encontraron cantidades menores en el grupo SBA (de 4,92 a 15,3 veces menos) que en el grupo control (compuestos por las proteínas mencionadas).

Por el contrario, cuatro de los spots compuestos por alfa amilasa 1, cadena pesada de Inmunoglobulina alfa 1, Dermicina y dominio espiral que contiene proteína 25 (0, 174, 209 y 216) se presentaron en mayor cantidad en el grupo SBA, siendo, hasta 14 veces mayor que el grupo control.

Los catorce genes que contribuían a la diferenciación entre los dos grupos fueron analizados informáticamente en términos funcionales, utilizando el sistema de clasificación PANTHER que puede observarse en la Figura 5.6. Las proteínas se distribuyeron según tres funciones moleculares diferentes: Unión (GO:0005488) (57,1%), actividad catalítica (GO: 0003824) (28,6%) y regulación de la función molecular (GO:0098772) (14,3%). La entidad anatómica celular fue el

principal componente celular (75%) seguido por el intracelular (GO: 0005622) (12,5%) y complejos proteicos (12,5%). Estos participan en ocho procesos moleculares como el inmunitario (GO: 0002376) (20%), respuesta ante estímulos (GO: 0050896) (16,7%), procesos metabólicos (GO: 0008152) (13,3%), proceso celular (GO: 0009987) (13,3%), regulación biológica (GO: 0065007) (13,3%), localización (GO: 0051179) (10%), interacción entre organismos (GO:0044419) (6,7%), y señalización (GO: 003052) (6,7%). Por último, se identificaron cinco clases de proteínas: Proteínas inmunitarias y de defensa (PC00090) (55,6%), seguidas de proteínas de citoesqueleto (PC 00085) (11,1%), enzima de conversión de metabolitos (PC00262), proteína de unión moduladora de actividad (PC00095) (11,1%), y proteína transportadora (PC00219) (11,1%).



**Figura 5.6:** Gráficos circulares que representan función molecular, componente celular, procesos biológicos y tipos de proteínas encontradas en la muestra según el sistema de clasificación PANTHER.

### 5.3. Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en términos de sexo o edad ( $p > 0,05$  en todos los casos).

#### - Evaluación de cambios en intensidad de ardor tras la administración de Melatonina/ Clonacepam/ Placebo

Se encontró la disminución de las medias de valores de ardor en los 3 grupos: En el grupo Melatonina el valor medio $\pm$ SD fue 7,8 $\pm$ 1,54 antes del tratamiento y 5,78 $\pm$ 2,54 después de tratamiento ( $p < 0,001$ ); por su parte el grupo Clonacepam mostró valores medios $\pm$ SD de 8,75 $\pm$ 1,23 antes y 5,5 $\pm$ 3,59 después de tratamiento ( $p < 0,01$ ) los pacientes del grupo Placebo mostraron valores medios $\pm$ SD de 8,12 $\pm$ 1,80 antes y 7,67 $\pm$ 1,94 después de tratamiento ( $p > 0,05$ ) (Tabla 5.5). Al comparar la disminución de la intensidad de ardor entre grupos; se observan diferencias significativas entre la administración de Melatonina respecto a la de Placebo ( $p < 0,05$ ) pero no entre los demás grupos (Tabla 5.6).

**Tabla 5.5.** Comparación de EVA ARDOR antes y después de administración de tratamiento.

Pruebas de contrastes intra-sujetos (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)								
TRATAMIENTO			Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
M	EVAARDOR 1º/2º	Lineal	47,005	1	47,005	34,334	<0,001	0,609
C	EVAARDOR 1º/2º	Lineal	84,500	1	84,500	13,852	0,002	0,480
P	EVAARDOR 1º/2º	Lineal	2,521	1	2,521	2,149	0,156	0,085

M= Grupo Melatonina; C=Grupo Clonacepam; P= Grupo Placebo. EVA= Escala Visual analógica. Los valores en rojo indican diferencias significativas

**Tabla 5.6-** Comparación EVA ARDOR entre grupos antes y después de tratamiento.

Comparaciones por parejas (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)						
TRATAMIENTO (I-J)		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
M	P	-1,102*	0,5489	0,049	-2,200	-0,004
	C	-0,332	0,6124	0,590	-1,556	0,893
P	C	0,771	0,6071	0,209	-0,444	1,985

M= Grupo Melatonina; P= Grupo Placebo; C=Grupo Clonacepam. EVA= Escala Visual Analógica. Los valores en rojo indican diferencias significativas.

- **Evaluación de cambios en Xerostomía tras administración de Melatonina/  
Clonacepam/Placebo**

Se llevó a cabo la comparación de medias en cada uno de los tres grupos de tratamiento, apreciándose una disminución de los valores medios $\pm$ SD de xerostomía en todos ellos: Grupo Melatonina: 3,73 $\pm$ 3,7 pre-tratamiento y 3,26 $\pm$ 3,12 post-tratamiento; Grupo Clonacepam: 4,68 $\pm$ 3,53 pre-tratamiento y 3,56 $\pm$ 2,80 post-tratamiento; Grupo Placebo 5,06 $\pm$ 3,63 antes y 4,93 $\pm$  3,52 después de tratamiento. No se encuentran diferencias significativas en ninguno de ellos (>0,05 en todos los casos). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre grupos (p>0,05).

Respecto a las variaciones en el Test de Xerostomía de Thomson y cols, se obtiene una disminución de medias $\pm$ SD en todos los grupos: 17,74 $\pm$ 5,94 antes y 16,87 $\pm$ 5,1 después de la administración de Melatonina; 19,53 $\pm$ 7,46 antes y 17,20 $\pm$ 8,03 después de la administración de Clonacepam y 19,60 $\pm$ 8,45 antes y 19,36 $\pm$ 6,17 y después de la administración de Placebo; Presentando diferencias significativas, solamente el grupo Clonacepam antes y después de la administración del fármaco (p=0,019), aunque el grupo melatonina muestra valores marginalmente significativos (Tabla 5.7).

En la comparación entre grupos no se obtuvieron diferencias significativas p>0,05 en todos los casos.

**Tabla 5.7.** Comparación medias Test Xerostomía Thomson y cols antes y después de cada tratamiento

Pruebas contrastes intrasujetos (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)								
TRATAMIENTO			Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
M	T. XEROS 1º/2º	Lineal	8,696	1	8,696	4,318	0,050	0,164
C	T. XEROS 1º/2º	Lineal	40,833	1	40,833	7,000	0,019	0,333
P	T. XEROS 1º/2º	Lineal	0,720	1	0,720	0,429	0,519	0,018

M= Grupo Melatonina; C=Grupo Clonacepam; P= Grupo Placebo. T.Xeros=Test Thomson y cols. Los valores en rojo indican diferencias significativas y los amarillos indican valores marginalmente significativos.

- **Evaluación de cambios en drenaje salival tras administración de Melatonina/  
Clonacepam/Placebo**

Se obtuvo un aumento de las medias $\pm$ SD de drenaje en el grupo Melatonina (3,47 $\pm$ 2,46 /4,13 $\pm$ 2,56), una ligera disminución en el grupo Clonacepam (2,65 $\pm$ 1,98/2,47 $\pm$ 1,69) e igualdad en el grupo Placebo (2,85 $\pm$ 1,63/2,85 $\pm$ 2,08). Se encuentran diferencias significativas en el grupo Melatonina, pero no en grupos Clonacepam y Placebo. (Tabla 5.8).

En la comparación de los cambios de drenaje entre grupos no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$  en todos los casos).

**Tabla 5. 8-** Comparación medias drenaje antes y después de cada tratamiento

Pruebas de contrastes intra-sujetos (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)								
TRATAMIENTO			Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
<b>M</b>	<b>DRENAJE 1º/2º</b>	Lineal	5,023	1	5,023	10,349	<b>0,004</b>	0,320
<b>C</b>	<b>DRENAJE 1º/2º</b>	Lineal	0,182	1	0,182	0,313	0,588	0,030
<b>P</b>	<b>DRENAJE 1º/2º</b>	Lineal	0,000	1	0,000	0,000	1,000	0,000

M= Grupo Melatonina; C=Grupo Clonacepam; P= Grupo Placebo. Los valores en rojo indican diferencias significativas

- **Evaluación de cambios en calidad de vida oral tras administración de Melatonina/  
Clonacepam/Placebo**

Se encuentra una reducción de la puntuación media $\pm$ SD de la calidad de vida oral en todos los grupos: Melatonina: (31 $\pm$ 7,80 pre-tratamiento y 27,7 $\pm$ 8,11 post-tratamiento); Clonacepam (36 $\pm$ 10,00 pre-tratamiento/28,13 $\pm$ 8,82 post-tratamiento); Placebo (35,5 $\pm$ 10,95 pre-tratamiento /34,48 $\pm$ 11,46 post-tratamiento). Se encuentran diferencias significativas antes y después de la administración de Melatonina y Clonacepam pero no en el grupo Placebo (Tabla 5.9).

En la comparación entre grupos se obtienen diferencias significativas entre los grupos Melatonina y Placebo. En el resto de comparaciones por parejas no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.10).

**Tabla 5. 9- Comparación medias OHIP-14 antes y después de cada tratamiento**

Pruebas de contrastes intra-sujetos (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)								
TRATAMIENTO			Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
M	OHIP 1º/2º	Lineal	119,043	1	119,043	24,953	<0,001	0,531
C	OHIP 1º/2º	Lineal	496,125	1	496,125	17,152	0,001	0,533
P	OHIP 1º/2º	Lineal	24,500	1	24,500	2,420	0,133	0,092

M= Grupo Melatonina; R=Grupo Clonacepam; P= Grupo Placebo. OHIP-14= Test de Calidad de Vida Oral (Oral Health Impact Profile- 14). Los valores en color rojo indican diferencias significativas.

**Tabla 5.10- Comparación cambios de OHIP-14 entre tratamientos**

Comparaciones por parejas (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)						
TRATAMIENTO (I) (J)		Diferencia medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	95% de intervalo de confianza para diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
M	P	-5,789*	2,707	,036	-11,201	-,376
	C	-2,671	3,050	,385	-8,769	3,427
P	C	3,117	2,999	,303	-2,880	9,115

M= Grupo Melatonina; P= Grupo Placebo; C=Grupo Clonacepam. OHIP-14= Test de Calidad de Vida Oral (Oral Health Impact Profile- 14). Los valores en color rojo indican diferencias significativas.

- **Evaluar cambios en grados de Ansiedad y Depresión tras administración de Melatonina/ Clonacepam/ Placebo**

Se encontró una disminución de las medias±SD en el grupo Melatonina (9,13±3,84 /8,78±4,17) y en el grupo Clonacepam (11,25±4,59/9,81±4,32). En el grupo Placebo se observó un ligero aumento (10,24±4,48/10,40±4,32). A pesar de la variación de las medias, no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los grupos antes y después de la administración de cada fármaco ni en la comparación por parejas entre ellos (p>0,05 en todos los casos).

En el nivel de depresión el grupo Melatonina presentó valores medios±SD ligeramente superiores (4,17±3,12 / 4,22±3,33); el grupo Clonacepam una ligera disminución (6,25±4,48 / 5,81±4,43) y el grupo Placebo un ligero aumento (4,60±5,33/4,76±5,31).

No se encontraron diferencias significativas entre en ningún grupo antes y después de la administración del tratamiento y tampoco en la comparación por parejas entre ellos (p>0,05 en todos los casos)

- **Evaluación de cambios en calidad de sueño y somnolencia diurna tras administración de Melatonina/Clonacepam/Placebo**

Las puntuaciones medias de Calidad del Sueño disminuyeron ligeramente después del tratamiento, en todos los grupos: Melatonina ( $9,70 \pm 4,99 / 9,65 \pm 4,97$ ), Clonacepam ( $7,13 \pm 3,48 / 6,31 \pm 3,47$ ), Placebo ( $8,8 \pm 5,51 / 8,65 \pm 5,42$ ). No se encontraron diferencias significativas en ningún grupo, sin embargo, la reducción del grupo Clonacepam ( $p=0,055$ ) obtiene valores muy cercanos a la significación.

En las comparaciones entre grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún caso ( $p > 0,05$ ).

Los valores medios  $\pm$ SD de Somnolencia Diurna fueron para el grupo Melatonina:  $5,13 \pm 3,07$  antes del tratamiento y  $5,22 \pm 2,75$  después del tratamiento. En el caso de Clonacepam:  $4,56 \pm 3,28$  antes y  $4,25 \pm 2,84$  después del tratamiento y en el grupo Placebo  $5,24 \pm 2,75$  antes y  $5,32 \pm 2,83$  después de su administración. No se encuentran diferencias significativas en ninguno de los 3 grupos ni en la comparación entre ellos ( $p > 0,05$ ).

- **Evaluación de cambios en el número de localizaciones de ardor tras administración de Melatonina/ Clonacepam/Placebo.**

Se evaluó el número de localizaciones en las que los pacientes presentaban ardor antes y después de cada uno de los tratamientos. Se observa que en los 3 grupos se reduce el número de zonas afectadas: Melatonina presentó medias  $\pm$ SD de  $3,13 \pm 1,45$  antes y de  $2,61 \pm 1,46$  después; El grupo Clonacepam  $3,60 \pm 1,35$  antes y  $2,94 \pm 1,84$  después; y el grupo Placebo  $3,92 \pm 1,28$  antes y  $3,60 \pm 1,44$  después. Se encontraron diferencias significativas en la administración de Melatonina ( $p=0,015$ ). Los grupos Clonacepam y Placebo muestran valores marginalmente significativos (Tabla 5.11).

En la comparación entre grupos de tratamiento se obtienen diferencias significativas entre el grupo Melatonina y el grupo Placebo (Tabla 5.12).

**Tabla 5.11-** Comparación medias de nº de localizaciones de ardor antes y después de cada tratamiento

Pruebas de contraste intra-sujetos nº de localizaciones de ardor 1º/2º Visita (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)							
TRATAMIENTO		Tipo III suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
M	Lineal	3,130	1	3,130	6,978	<b>,015</b>	,241
C	Lineal	4,500	1	4,500	4,355	<b>,054</b>	,225
P	Lineal	1,280	1	1,280	3,979	<b>,058</b>	,142

M= Grupo Melatonina; C=Grupo Clonacepam; P= Grupo Placebo. Los valores en rojo indican diferencias estadísticamente significativas y los de color amarillo muy cercanos a la significación.

**Tabla 5.12-** Comparación cambios en Nº de localizaciones de ardor entre tratamientos

Comparaciones múltiples (Modelo Lineal General de Medidas Repetidas)						
TRATAMIENTO (I) (J)		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
M	P	-,89*	,396	<b>,028</b>	-1,68	-0,10
	C	-,44	,446	,325	-1,34	0,45
P	C	,45	,439	,312	-,43	1,33

M= Grupo Melatonina; P= Grupo Placebo; C=Grupo Clonacepam. Los valores en color rojo indican diferencias estadísticamente significativas.

- **Evaluación de la Alteración del gusto tras la administración de Melatonina/Placebo y Clonacepam.**

Un total de 57,8% de los pacientes presentaban alteración del gusto en la primera visita: sabor metálico (26,5%), seguido del sabor amargo (25,0%), y en menor medida salado (6,2%).

Atendiendo a los datos divididos por grupos de tratamiento, encontramos que el grupo Placebo mostró un porcentaje de pacientes con alteración del gusto del 56,0%, entre los cuales se refería sabor metálico (32,0%), y amargo (24,0%). Tras la ingesta del Placebo se mostró una ligera reducción del sabor metálico y no hubo cambios en la sensación de sabor amargo (Figura 5.7A).

En el grupo Clonacepam se presentó un porcentaje mayor de alteración del gusto que en los dos grupos anteriores (68,7%), predominando, sobre todo, el sabor amargo (43,7%), seguido de sabor salado y sabor metálico (12,5%). Tras recibir el tratamiento desaparece la alteración de sabor salado y metálico, y se reduce el porcentaje de pacientes con sabor amargo (Figura 5.7B).

En el grupo Melatonina se encontraba una alteración del gusto inicial de un 52,1% (30,4% metálico; 13,0% amargo; 8,7% salado). Tras el tratamiento con Melatonina se encuentra una reducción del porcentaje en todas las alteraciones (Figura 5.7C).

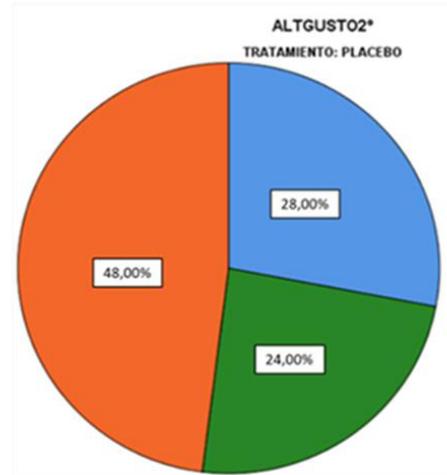
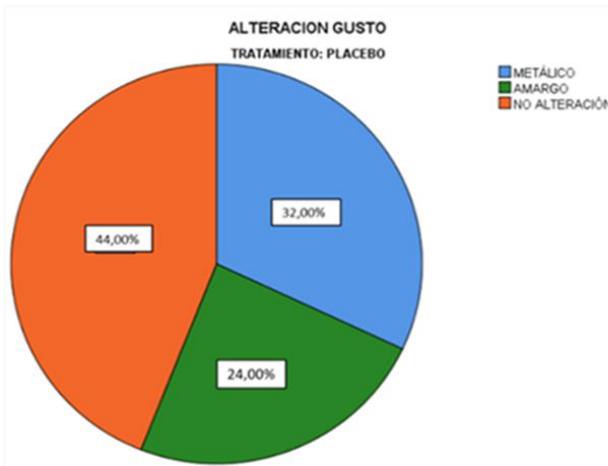
En los grupos Melatonina y Clonacepam se encontraron diferencias significativas en la reducción de alteraciones del gusto tras la administración del tratamiento, por el contrario, el grupo Placebo no presentó diferencias estadísticamente significativas en este aspecto (Tabla 5.13). A pesar de que la reducción de los síntomas fue mayor en los dos grupos de tratamiento que en el grupo Placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p>0,05$ )

**Tabla 5.13-** Evaluación de los cambios en alteración del gusto después de la administración de Melatonina, Clonacepam y Placebo.

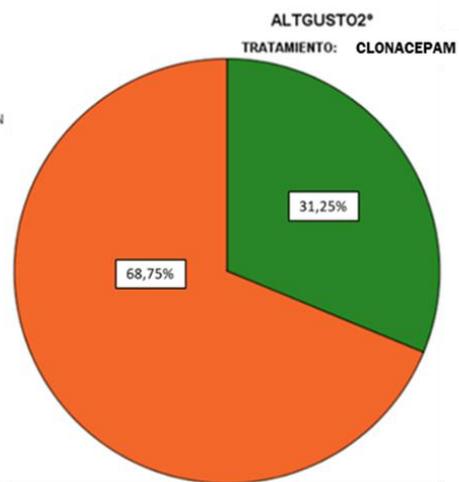
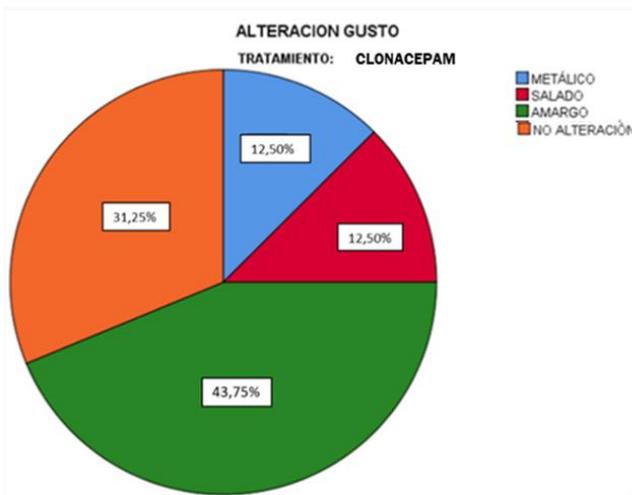
Pruebas de contraste intra-sujetos ( <i>dsm</i> )						
TRATAMIENTO		Tipo III suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
M	Lineal	1,761	1	1,761	5,748	0,025
C	Lineal	4,500	1	4,500	7,105	0,018
P	Lineal	0,020	1	0,020	1,000	0,327

M= Grupo Melatonina; P= Grupo Placebo; C=Grupo Clonacepam. Los valores en color rojo indican diferencias estadísticamente significativas.

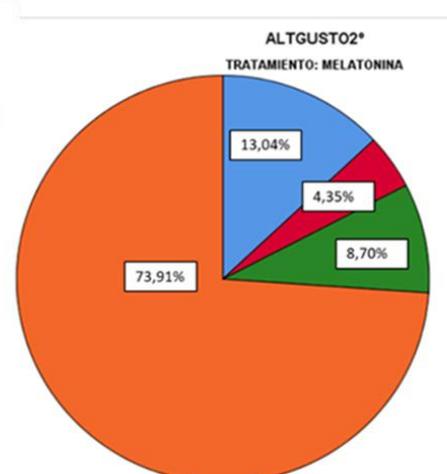
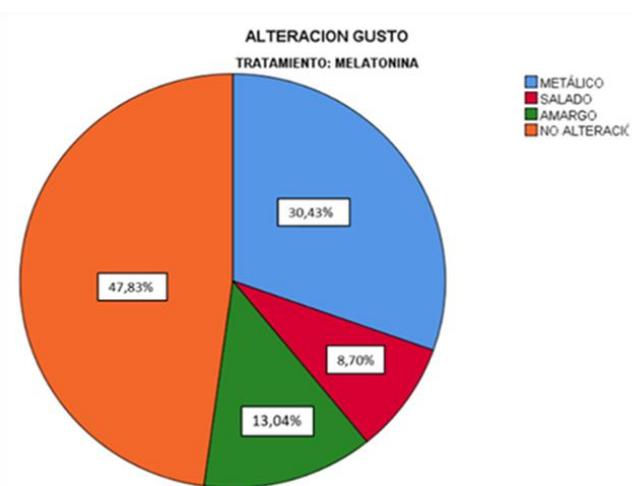
A)



B)



C)



**Figura 5.7-Cambios en la Alteración del gusto grupo 1º/2º Visita. A) Grupo Placebo B) Grupo Clonazepam C) Grupo Melatonina**

- **Alivio de síntomas**

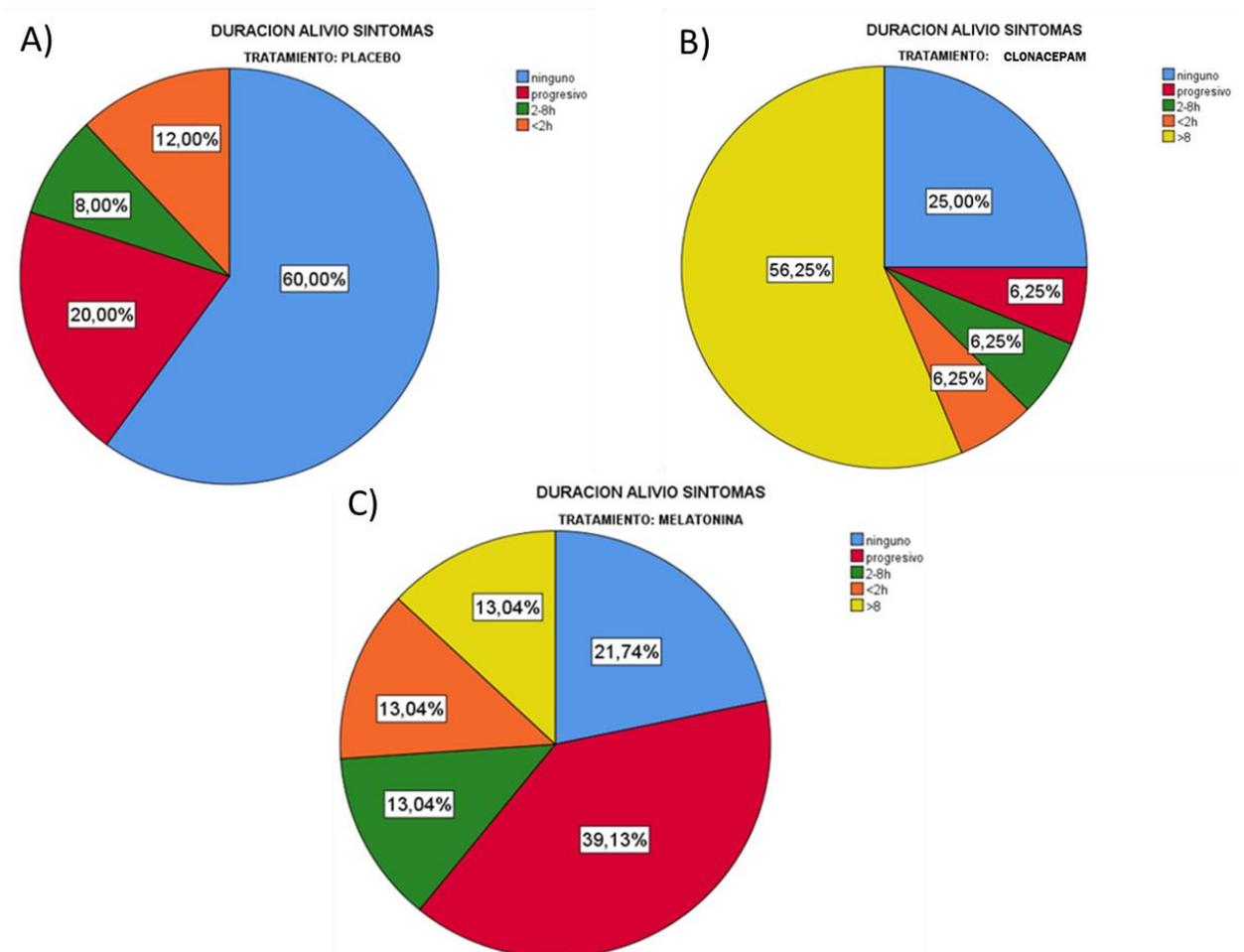
Los pacientes describen 2 tipos de alivio diferentes:

- Inmediato que se mantiene desde <2h hasta >8h tras la aplicación de los diferentes fármacos
- Progresivo a lo largo del tratamiento

El grupo Placebo, muestra el menor porcentaje en cuanto a mejoría de síntomas (40%), predominando un alivio progresivo. Ningún paciente describió una mejora de la sintomatología tras la administración de Placebo de más de 8 horas (Figura 5.8A)

El grupo Clonacepam presenta un porcentaje del 75% de pacientes que referían alivio de los síntomas, en esta ocasión predominó la mejoría durante más de 8h (56,25%) (Figura 5.8B).

En el grupo Melatonina un 78,26% de pacientes refirieron algún tipo de atenuación de ardor predominando la mejoría progresiva (39,13%) (Figura 5.8C).



**Figura 5.8-** Duración del alivio de los síntomas en los diferentes grupos de tratamiento. A) Grupo Placebo, B) Grupo Clonacepam, C) Grupo Melatonina

Cuando se comparan los resultados de los tres grupos, se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Melatonina y Clonacepam ( $p=0,004$ ) y Clonacepam y Placebo ( $p<0,001$ ). Entre los grupos Melatonina y Placebo se obtiene un valor muy cercano a la significación estadística ( $p=0,058$ ).

- **Efectos adversos**

Del total de la muestra, 8 pacientes (12,5%) presentaron efectos adversos leves; 5 en el grupo melatonina y 3 en el grupo Placebo. No hubo ningún caso en el grupo Clonacepam.

**Grupo Placebo:** Los efectos adversos referidos se presentaron en 3 pacientes (12%). Se describió la presencia de sequedad oral, sequedad de garganta y ardor de estómago (Figura 5.9A). Ninguno de estos efectos impidió seguir con la pauta necesaria para completar los 2 meses de estudio. Estos pacientes referían mayor sequedad tanto en boca como en garganta a lo largo de todo el periodo de estudio. El ardor de estómago fue referido por un paciente durante todo el estudio después de la administración del strip.

**Grupo Melatonina:** 5 pacientes (21,75%) mostraron efectos adversos leves durante la primera semana de tratamiento, pero no impidieron seguir con el transcurso del estudio. Los efectos descritos por estos 5 pacientes fueron: sequedad oral, náuseas/mareo y escozor durante la aplicación presentándose por separado en todos los casos. (Figura 5.9B) La sequedad oral se redujo a partir de la segunda semana de tratamiento, mientras que los casos de náusea y mareo aparecieron durante los 2 primeros días de aplicación. Los pacientes refirieron la desaparición del escozor una vez derretido el strip por completo.

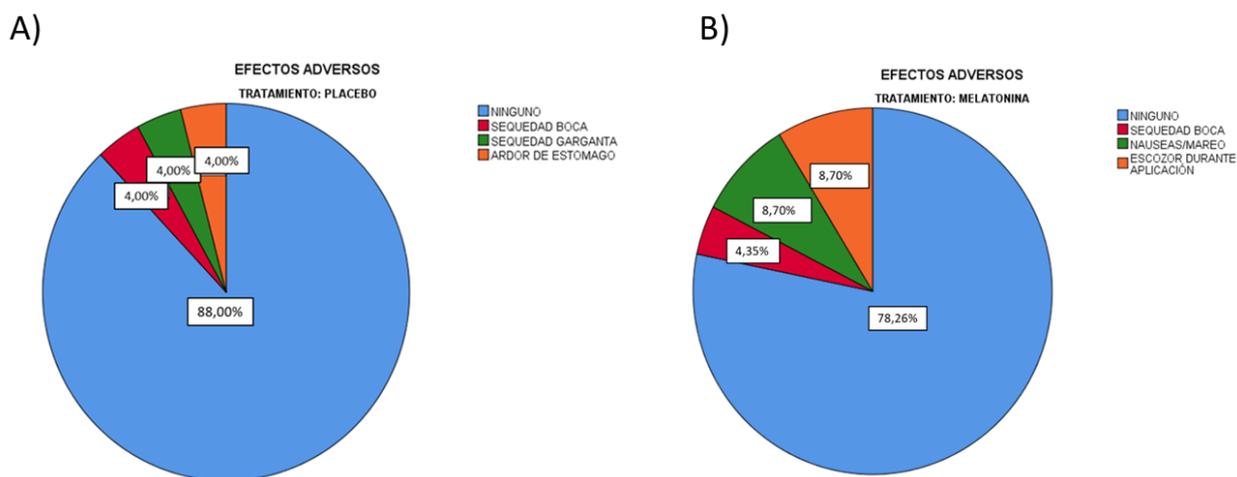


Figura 5.9- Efectos Adversos. A) Grupo Placebo, B) Grupo Melatonina

**Grupo Clonacepam:** En este grupo no se presentaron efectos adversos, debido a que los pacientes que presentaron alguna complicación con la administración del tratamiento (aumento de sintomatología de SBA) abandonaron el estudio durante los primeros días de aplicación (como se describe en el diagrama de flujo de pacientes en el apartado material y métodos).

En el análisis estadístico realizado comparando los porcentajes de efectos adversos entre los 3 grupos no se han encontrado diferencias significativas (Melatonina/Placebo  $p=0,393$ ; Melatonina/Clonacepam  $p=0,070$ ; Clonacepam/Placebo  $p=0,277$ ). Se debe tener en cuenta que los porcentajes que se comparan son muy pequeños y por tanto se requiere un mayor tamaño muestral para obtener unos resultados más fiables.

#### **5.4. Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA.**

La descripción general de la muestra incluye 40 pacientes (36 mujeres (90%); 4 hombres (10%)) con rango de edad entre 39 y 86 años, situándose la media en 61 años.

Respondiendo a los objetivos propuestos se analizaron las variables correspondientes a ansiedad (EHA), calidad de sueño (PSQ 1) e intensidad de Ardor (EVA Ardor) antes y después del inicio de la pandemia. En todas las variables se obtienen diferencias significativas en cuanto a variación de ansiedad ( $p<0,001$ ), variación en calidad de sueño ( $p<0,001$ ) e intensidad de ardor ( $p<0,001$ ). Se muestra un empeoramiento en las 3 desplazándose la mediana hacia valores más altos. En el caso de la intensidad de ardor como en la Escala de Ansiedad se observa una variación del rango con un valor mínimo de 0 antes del inicio de la pandemia y unos valores de 6 y 1 para ansiedad y ardor respectivamente tras el inicio de la misma (Tabla 5.31).

**Tabla 5.14-** Comparación variables.  $p<0,05$

SBA	PreCOVID	PostCOVID	P
EHA	9 (0-19)	13 (6-21)	<0,001
PSQ	7 (0-19)	7,5 (0-19)	<0,001
EVA ARDOR	6,3 (0-10)	8 (1-10)	<0,001

*EHA: Escala Hospitalaria Ansiedad (Paired T-test). PSQ: Cuestionario Calidad del Sueño de Pittsburgh (Paired T-test). EVA ARDOR: Intensidad Ardor (Wilcoxon Test). PreCOVID: antes del inicio de la pandemia. PostCOVID: después del inicio de la pandemia.*

En cuanto a los valores de Ansiedad PreCOVID se relacionan positivamente con la Ansiedad PostCOVID ( $r=0,584$ ) y la intensidad de Ardor PreCOVID ( $r=0,351$ ), y negativamente con la Variación de Ansiedad pre-postCOVID ( $r=-0,324$ ) (Tabla 5.32).

Respecto a la Calidad de Sueño se observa una correlación positiva entre los valores Pre y Post confinamiento, así pues, peores valores en calidad del sueño preCOVID se corresponden con peores valores en calidad del sueño después del inicio de la pandemia. La variación de la calidad del sueño antes y después del inicio de la pandemia se relaciona positivamente con la variación en la intensidad de Ardor (Tabla 5.32).

La intensidad de los síntomas de ardor pre-COVID se correlacionan positivamente con la intensidad postCOVID y negativamente con la variación pre-post. Los pacientes que muestran inicialmente unos valores menores de ardor presentan una mayor variación de la intensidad de ardor pre-postCOVID (Tabla 5.32).

Se observa una correlación estadísticamente significativa entre la catastrofización del dolor y la variación del grado pre-post ansiedad y ardor (Tabla 5.32).

Ninguna de las variables estudiadas muestra grado de relación con la edad de los pacientes.

**Tabla 5.15.** Coeficiente de correlación entre variables. Correlación Spearman ( $r/p < 0,05$ ).

CORRELACION SBA (r)	EHA PostCOVID		Variación Pre-Post EHA		PSQ PostCOVID		EVA Ardor PreCOVID		EVA Ardor PostCOVID		Variación Pre-post Eva Ardor	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PCS	0,334	0,035	0,382	0,015	0,233	0,148	0,089	0,583	0,512	0,001	0,353	0,025
EHA PreCOVID	0,584	0,000	-0,324	0,041	0,029	0,858	0,351	0,026	0,267	0,096	-0,248	0,122
EHA PostCOVID			0,470	0,002	0,124	0,444	-0,017	0,919	0,221	0,170	0,207	0,200
Variación Pre-Post EHA					0,175	0,279	-0,334	0,035	0,047	0,771	0,505	0,001
PSQ PreCOVID					0,991	0,000	-0,009	0,956	0,265	0,098	0,277	0,084
Variación Pre-Post PSQ							-0,296	0,063	-0,104	0,525	0,374	0,018
EVA ARDOR PreCOVID									0,672	0,000	-0,654	0,000

PCS: Pain Scale Catastrophizing; EHA PreCOVID: Escala Hospitalaria Ansiedad antes inicio pandemia; EHA PostCOVID: Escala Hospitalaria Ansiedad después inicio pandemia; Variación Pre-Post EHA: Variación ansiedad antes-después inicio pandemia. PSQ PreCOVID: Cuestionario Pittsburg (Calidad de Sueño) antes del inicio de la pandemia; PSQ PostCOVID: Cuestionario Pittsburg (Calidad de Sueño) después inicio pandemia; Variación Pre-Post PSQ: Variación Calidad de Sueño antes-después inicio pandemia. EVA Ardor PreCOVID: Escala visual analógica Ardor (intensidad de ardor) antes inicio pandemia; EVA Ardor PostCOVID: Escala visual analógica ardor después inicio pandemia (Intensidad Ardor); Variación Pre-Post EVA Ardor: Variación Escala Visual Analógica ardor antes-después inicio pandemia (intensidad de ardor).

## 6. DISCUSIÓN

---

**6.1. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:**  
**Analizar marcadores analíticos en saliva de pacientes con SBA implicados en**  
**Inflamación, sistema inmunitario, estrés oxidativo y actividad adrenérgica y**  
**evaluar su relación con grado de dolor, estrés y salud oral.**

El síndrome de boca ardiente, es una entidad clínica relevante dentro del dolor crónico orofacial (4,8,11), como ya se ha expuesto anteriormente, el diagnóstico supone un reto para los profesionales de la salud y se lleva a cabo por exclusión de otras patologías en presencia de una mucosa oral normal sin lesiones evidentes. Este estudio intenta encontrar biomarcadores que reflejen los cambios fisiopatológicos, de estrés e inflamación en el desarrollo del SBA. De los 11 biomarcadores salivales evaluados, tres (AAs, IgA y MIP-4) presentaban un aumento de los niveles y dos (FRAP y Ácido Úrico) una disminución en SBA respecto al grupo control. Lo que sugiere alteración de la respuesta inmune, estado pro-inflamatorio y estrés oxidativo, que podría relacionarse con la sintomatología clínica de ardor crónico y el estado psicológico de estos pacientes.

En este estudio, se detectó una mayor cantidad de drenaje salival en pacientes que padecían SBA respecto a controles sanos. Este hecho alude a un tema controvertido en la literatura puesto que, los resultados de estudios previos son heterogéneos: algunos no encuentran diferencias en la cantidad de flujo salival (17,70) entre pacientes con SBA y controles, mientras que otros observan valores menores en SBA que en los grupos control (69,105,106). Ocurre lo mismo, con los valores de proteínas salivales totales, se han detectado niveles menores (107) , mayores (70) o sin diferencias (como es el caso de este estudio) entre Síndrome de Boca Ardiente y grupos control. Tanto el método de recogida de muestras salivales como la técnica de análisis utilizada, pueden influir en los resultados obtenidos, por ello, es importante unificar los criterios de inclusión de pacientes así como, seguir el mismo método de análisis para permitir una comparación fiable entre diferentes estudios.

Los componentes de la saliva provienen de diferente origen; pueden estar localizados y secretados por las glándulas salivales, proceder de la mucosa oral, fluido crevicular o tener naturaleza sérica. Del mismo modo, el contenido de la muestra puede verse afectado por una secreción de saliva no uniforme, por ello, algunos autores han estudiado la necesidad de la corrección por drenaje salival y por la cantidad total de proteínas respecto a los valores absolutos sin corrección (94,108). En este estudio, se han evaluado resultados sin ajustes y

corregidos según el drenaje salival y el total de proteínas, con el fin de conocer los posibles efectos que estas correcciones pueden tener esta entidad en particular.

Al comparar los niveles de los biomarcadores sin ajustes, se encontraron diferencias significativas entre cantidades de AAs e IgA entre los dos grupos. Tras llevar a cabo la corrección por drenaje se identificó un incremento de los niveles de MIP-4 en la saliva de los pacientes que padecían SBA respecto a control, pero también aumentó la diferencia correspondiente a IgA lo que concuerda con los resultados de estudios previos (109). En la corrección por proteínas totales se obtuvieron niveles de ácido úrico y FRAP inferiores en pacientes con SBA que en controles sanos. Por ello, se recomienda la corrección de los valores absolutos ya que puede ayudar a detectar cambios adicionales en analitos salivales que pueden relacionarse con la clínica del paciente.

La alfa amilasa salival se considera un marcador sensible a estrés, que refleja la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) (110). La mayoría de los pacientes con SBA experimentan dolor crónico y refieren peor calidad de vida que sujetos sanos (86). Además, el dolor crónico que caracteriza al SBA está íntimamente relacionado con el estado psicológico, presentando un patrón específico con cambios en el estado de ánimo, ansiedad y depresión. Los resultados obtenidos concuerdan con los hallazgos previos donde se detectan mayores niveles de AAs en SBA (70). Los pacientes que participaron en este estudio mostraron mayores niveles de AAs y mayores puntuaciones de ansiedad que el grupo control. Del mismo modo, los valores de AAs se correlacionaron positivamente con la gravedad de la sensación de ardor, lo que puede indicar que el aumento del dolor puede contribuir al aumento de esta enzima, o bien, que mayores puntuaciones de ardor provocaran mayor estrés lo que ocasionaría un aumento de la misma.

La IgA fue otro de los biomarcadores en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, presentando valores mayores en el grupo SBA, avalando los resultados obtenidos por otros estudios (17,70). Esta diferencia fue mayor cuando se realizó la corrección por drenaje, obteniendo niveles de 1,8 a 2,9 veces mayores en el grupo SBA. Esta glicoproteína tiene función defensiva frente a diferentes patógenos (111). Si bien es cierto, que algunos estudios relacionan su aumento con estrés, lo que puede acreditarse con la correlación positiva obtenida con el grado de ardor y la ansiedad en nuestra población de estudio y negativa con la calidad de vida oral puesto que puntuaciones más altas en el test OHIP-14 indican una peor calidad de vida. Del mismo modo, MIP-4 es otro marcador del sistema inmune innato, también se encontró aumentado en SBA con respecto al grupo control y correlacionado con

mayores niveles en las escalas de ansiedad y depresión, lo que vuelve a sugerir la implicación del sistema inmune en la fisiopatología del SBA.

Los elementos que se encontraban con valores inferiores en SBA respecto al grupo control, fueron Ácido Úrico y FRAP, lo que sugiere la presencia de estrés oxidativo y en el caso de FRAP se correlacionó positivamente con mayores puntuaciones en ansiedad, lo que puede indicar la influencia del estrés en su incremento.

Los dos marcadores están estrechamente relacionados ya que el ácido úrico fue el principal componente (más del 60%) en el análisis de FRAP (91). El ácido úrico se considera la molécula antioxidante más importante en la saliva, ya que es la responsable del 70% de la capacidad antioxidante total de este fluido. Los elementos que actúan eliminando las especies reactivas de oxígeno ayudan a estabilizar la presión arterial y el estrés oxidativo (21, 34-36). Por lo que, estas alteraciones en saliva pueden relacionarse con estrés agudo, y diferentes patologías orales o sistémicas como liquen plano o nefropatías. Los estudios previos que han evaluado Ácido Úrico en pacientes con SBA no han encontrado diferencias significativas al compararlo con controles sanos (16,20) pero no realizaron los ajustes anteriormente citados.

La limitación principal de este estudio es que los resultados se basan en una sola muestra salival medida en un momento puntual, sería recomendable incluir diferentes medidas de los mismos pacientes a lo largo del tiempo para estudiar la variación de estos marcadores en relación con la enfermedad, así como, aumentar el número muestral para corroborar los resultados obtenidos. Finalmente, evaluar la contaminación por sangre en la muestra salival puede llevarse a cabo por otros métodos como la determinación de hemoglobina o transferrina, aunque pueden verse afectados por otros factores como edad o perfil hormonal (16). Por el contrario, la inspección visual ha demostrado ser suficiente en el caso de querer determinar algunos analitos como los marcadores de estrés oxidativo sin interferir en los resultados (17).

## **6.2. Estudio de marcadores salivales en relación con Síndrome de Boca Ardiente:**

### **Analizar el perfil proteico en saliva completa en pacientes con SBA a través de electroforesis 2D respecto a grupo control.**

En este estudio se observaron diferencias en 13 spots entre el grupo SBA y grupo control, en relación con estos spots, se identificaron catorce genes diferentes que se relacionaban con el sistema inmune y procesos celulares y metabólicos. Algunas de las proteínas identificadas en este estudio (Albúmina, Inmunoglobulinas, Dermicina y Alfa amilasa) han sido identificadas por otros autores en SBA, lo que valida estos hallazgos (71,75,76), sin embargo, otras como el dominio en espiral que contiene proteína 25 se describe por primera en este trabajo.

Por otro lado, los datos obtenidos concuerdan con los proteomas salivales estudiados en SBA a través de técnicas diferentes a la aplicada en esta investigación (71,75,76), sin embargo, se observan algunas diferencias que pueden deberse al diseño del estudio y las características concretas de la muestra incluida. Ji E y cols (71) identificaron 1130 proteínas usando marcaje isobárico para la cuantificación relativa y absoluta junto con cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem, obteniendo 39 moduladores diferentes entre los dos grupos y 3 proteínas (Alfa-enolasa, Interleukina-18, Kalikreína -13) confirmadas con ELISA. Cabras T y cols (75) investigaron diferentes proteínas a través de cromatografía líquida y espectrometría de masas por ionización con electro spray en diferentes muestras de saliva, y solo detectaron alteraciones en Cistatina SN, que presentaba unos valores mayores en pacientes con SBA, al contrario que en los resultados expuestos anteriormente; este hecho puede estar relacionado con la técnica de análisis utilizada, puesto que estos autores no separaron las diferentes formas de la proteína Cistatina SN a través de electroforesis bidimensional, lo que en nuestro caso permitió observar las diferencias entre cada una de ellas. Por último, Krief G y cols (76), aplicaron un análisis cuantitativo y cualitativo a través de electroforesis bidimensional, pero al contrario que en nuestro trabajo, estos autores realizaron la depleción de 21 proteínas que se presentaban en gran cantidad. Aunque esta elección incrementa la sensibilidad para las proteínas menos abundantes puede afectar a niveles y proporciones de otras proteínas no identificadas para la depleción lo que impide observar los cambios en algunas de ellas, como alfa amilasa salival o inmunoglobulinas previamente descritas en pacientes con SBA (106). A pesar de esto, Krief G y cols (76) identificaron 100 proteínas específicas relacionadas con SBA y 158 presentaban niveles 3 veces mayores que el grupo control. Sin embargo, independientemente de las diferencias, todos los hallazgos coinciden en la descripción de

alteraciones en biomarcadores relacionados con el sistema inmune y que pueden ayudar al diagnóstico y tratamiento de SBA.

En nuestro estudio, tan solo uno de los spots que diferenciaba entre SBA y grupo control estaba compuesto por una sola proteína (Inhibidor de Elastasa leucocitaria (Serpina B1)), que se presentaba con niveles inferiores en el SBA. Esta proteína juega un papel esencial en la respuesta inmune innata, en la homeostasis celular y protección celular frente a proteasas. Krief G y cols (76) encuentran resultados contradictorios obteniendo valores mayores de Serpina B1 en pacientes con SBA, esto puede deberse a las técnicas de análisis empleadas o estar relacionado con el estado periodontal de la muestra que se ha incluido, puesto la Serpina B1 en saliva se ha relacionado con la presencia de inflamación periodontal (112,113), así pues, futuros estudios deberán evaluar pacientes que padezcan SBA y enfermedad periodontal así como pacientes con SBA sin enfermedad periodontal para intentar esclarecer estas variaciones.

La alfa amilasa salival fue identificada en seis spots y analizada mediante espectrometría de masas. Esta proteína es un marcador fiable de estrés (110), numerosos estudios describen un aumento de los niveles de alfa amilasa salival en pacientes con SBA en comparación con controles sanos asociado al dolor crónico y al estrés que padecen (70). En nuestro estudio, en dos de los spots que la contenían no se encontraron diferencias significativas respecto al grupo control, en otros dos hubo niveles más altos en SBA que en el grupo control y en los dos restantes se encontraron niveles menores respecto a controles, estas diferencias se pueden atribuir a dos factores:

- 1- Los spots contienen más de una proteína o isoforma de proteína que puede verse afectada de manera diferente en presencia de SBA dando unos valores totales diferentes con respecto al grupo control.
- 2- La alfa amilasa salival está presente en más de 140 spots debido a sus formas modificadas e isoformas que pueden alterarse de diferente manera en distintas situaciones (114).

Poniendo el foco en otros spots, es posible que la IgA contribuya más a la baja cantidad del spot 39 que la AAs, así mismo el spot 29 muestra una masa molecular más baja que las formas más frecuentes de AAs lo que hace pensar que pueda deberse a proteólisis. Se necesitan más estudios para esclarecer la respuesta de las diferentes formas de AAs en SBA.

La espectrometría de masas identificó Cistatina SN en dos spots con niveles inferiores en SBA. Aunque otros estudios muestran niveles mayores, la discrepancia puede explicarse por la identificación de otras proteínas en el mismo spot y los diferentes métodos de análisis utilizados.

Como se citaba anteriormente, Cabras T y cols (75) encontraron una sobreexpresión de Cistatina en saliva no estimulada en pacientes con SBA pero en este caso los pacientes no fueron sometidos a una revisión odontológica previa para evaluar la presencia de enfermedad periodontal lo que afecta al nivel salival de Cistatina, sin embargo en el presente estudio, no participaron pacientes con estas condiciones. Los cambios en Cistatina SN en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente pueden reflejar una reacción de defensa frente a una inflamación activa, lo que puede suponer una de las causas subyacentes de SBA.

Las inmunoglobulinas (Alfa y Kappa) fueron identificadas en diferentes spots contribuyendo a la diferenciación entre grupo SBA y grupo control. Estas proteínas son claves en la respuesta frente patógenos; los niveles de IgA en saliva pueden verse alterados como respuesta al estrés (115) (28). Otras investigaciones avalan los resultados obtenidos en este estudio, encontrando diferencias en la presencia de inmunoglobulinas en comparación con sujetos sanos (17,70).

La albúmina se detectó en dos spots poco abundantes en pacientes con SBA, aunque es cierto que se combinaba con otras proteínas. Este hecho comparte los hallazgos obtenidos previamente por otros autores que encuentran niveles más altos de albúmina e inmunoglobulinas en SBA respecto a grupos control. De la misma manera, sugieren que estas proteínas tienen origen sérico y que se han filtrado a saliva como consecuencia de la atrofia microscópica de la mucosa oral presente en el 70% pacientes con SBA (116).

En este estudio se describe por primera vez el dominio en espiral que contiene la proteína 25 (CCDC25) en relación con el SBA. Esta proteína se ha conservado en todos los mamíferos y está presente en todos los tejidos del cuerpo humano, aun así, su función no es del todo conocida (117). Recientemente se ha propuesto como biomarcador de coliangitis y coliocarcinoma. No existen datos de CCDC25 en relación con SBA por tanto se requerirán más estudios para aclarar su función.

Este estudio ofrece numerosos datos innovadores, se trata de transferir la información obtenida a través de las técnicas más avanzadas en proteómica a la práctica clínica. Estas nuevas tecnologías, son conocidas por generar grupos de biomarcadores potenciales, que deben ser validados e identificados a través de técnicas analíticas que no requieran altos costes para permitir su uso en la práctica diaria. Por ello, los estudios clínicos se utilizan para confirmar que los perfiles proteicos son diferentes entre ambos grupos. Otra de las ventajas que presenta nuestro estudio es el complementar a estudios previos usando técnicas diferentes para el análisis proteómico: utilización de gel de electroforesis bidimensional en muestras salivales sin depleción. Aunque la técnica gel conlleva un mayor gasto de tiempo en términos de laboratorio

y análisis de imagen, y permite solo el análisis de proteínas dentro del gel (excluyendo las de un peso molecular muy alto o muy bajo o con baja solubilidad, así como las que tienen un punto isoeléctrico extremo), permite visualizar diferentes formas de la misma proteína. Atendiendo al hecho de que la saliva es rica en proteínas como la amilasa o las Cistatinas entre otras, estas se presentan en diferentes isoformas, y es importante poder compararlas para buscar su implicación a nivel individual. Como todas las metodologías, esta técnica no está exenta de limitaciones existiendo otras proteínas que requieren kits específicos para su identificación. Este estudio presenta como limitaciones principales un reducido tamaño muestral y el diseño clínico caso-control. En el futuro deben realizarse estudios con una mayor población y focalizar los esfuerzos en relacionar los niveles de proteínas salivales con la etiología y la clínica del SBA en diferentes momentos del tiempo.

### **6.3. Evaluar respuesta al tratamiento con Melatonina y Clonacepam frente a placebo en pacientes que padecen SBA.**

La melatonina está presente en la cavidad oral a través de la saliva, como ya se ha explicado en apartados anteriores, esta juega un papel importante debido a sus efectos antiinflamatorios y reductores de estrés oxidativo, así como por su capacidad para mejorar la calidad de sueño y reducir el estrés. Este hecho, cobra especial importancia si atendemos a los resultados de los estudios expuestos previamente, donde observamos que diversos marcadores salivales implicados en la actividad inflamatoria y de estrés oxidativo sufren cambios en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente.

Diversos autores avalan que suplementos de melatonina administrada de manera oral incrementan los niveles de la misma de manera sustancial en saliva, lo que puede suponer una mejora de la salud oral (61,118), por ello, el objetivo principal de este estudio fue evaluar los cambios en pacientes que padecen Síndrome de Boca Ardiente tras la administración de 1mg de melatonina, aplicado directamente en la principal zona de ardor a través de parches/strips bucodispensables. Debido a que el fármaco más utilizado para el tratamiento del SBA es el Clonacepam, se decidió comparar ambos grupos para evaluar si podría suponer una alternativa. Así mismo, atendiendo a la carga psicológica de la enfermedad se incluye un grupo Placebo, ya que el llamado “efecto placebo” descrito en estos pacientes podría variar considerablemente los resultados del estudio (119).

El síntoma principal del Síndrome de Boca ardiente se caracteriza por ardor en los dos tercios anteriores de la lengua incluyendo laterales y punta (10), tras la aplicación de melatonina se

obtuvo una reducción estadísticamente significativa de los niveles de ardor (2 puntos en la escala EVA) al igual que en el grupo Clonacepam (3 puntos en la escala EVA). Sin embargo, el grupo placebo no mostró diferencias significativas después de su aplicación; a pesar de que Clonacepam presentaba una reducción mayor de EVA de ardor no se obtuvieron diferencias significativas frente a Placebo, mientras que la aplicación de Melatonina sí; este hecho puede deberse a la diferencia de tamaño muestral entre grupos. El único estudio publicado hasta la fecha que evalúa la aplicación de melatonina en SBA es el de Varoni E y cols (63), en él, se obtuvieron resultados similares en cuanto a la reducción de síntomas de ardor tras aplicar melatonina (reducción de 1,9 puntos en la escala EVA), sin embargo no encontraron diferencias significativas respecto al grupo Placebo a pesar de administrar una dosis más elevada que la del presente estudio (12mg/día) (63), lo que sugiere que una mayor dosis puede no suponer una mejora terapéutica, pero sí aumentar el riesgo de efectos adversos.

En cuanto a los valores salivales, no se obtuvieron diferencias significativas en la Escala Visual Analógica en ninguno de los tres grupos, sin embargo, en el test de Thomson y cols se obtuvo una disminución significativa en el grupo Clonacepam antes y después de la administración del fármaco ( $p=0,019$ ), el grupo Melatonina mostró una disminución muy cercana a la significación. En los resultados de drenaje salival, la aplicación de Melatonina presentó un aumento significativo de los valores salivales ( $p=0,004$ ), pero no se presentó significación estadística en la comparación entre grupos. Cevik-Aras H y cols, han realizado estudios de experimentación animal obteniendo una estimulación de la secreción salival en la parótida después de la administración de melatonina, así mismo, lo proponen como una posible opción terapéutica en los casos de xerostomía (120). Puesto que esta sensación está presente en un alto porcentaje de los pacientes con SBA, mejorarla supondrá una mejora notable de su calidad de vida; en este sentido, se encontraron disminuciones significativas de las puntuaciones del test OHIP-14 en los grupos Melatonina y Clonacepam, la mayor reducción se produjo en este último con una disminución media de 7,9 puntos, seguido del grupo Melatonina con una reducción de 3,3 puntos lo que sugiere que el valor más influyente para la mejora de la calidad de vida oral es la disminución de ardor.

No se ha evaluado este aspecto en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente tras la aplicación de Melatonina, sin embargo, sí se ha descrito una mejora de la Calidad de Vida en otras enfermedades que cursan con dolor crónico, por ejemplo, la fibromialgia (121). En el caso de Clonacepam, se ha comprobado que su eficacia para mejorar el ardor en SBA produce una mejora de la calidad de vida (43).

En los test de Ansiedad y Depresión se encontró una reducción en los dos grupos de tratamiento mientras que en el grupo Placebo se observó un ligero aumento de la puntuación. La mayor caída de los niveles de ansiedad se obtuvo en el grupo Clonacepam. A pesar de ello, no se obtuvieron diferencias significativas antes y después de la administración del fármaco ni en la comparación entre los 3 grupos. En el caso de Varoni E y cols (63), sí encontraron una disminución significativa de los valores de ansiedad tras la aplicación de Melatonina frente a Placebo, pero no evaluaron el grado de depresión (63). La literatura es heterogénea respecto a la aplicación de Clonacepam en pacientes con SBA, no todos los estudios tienen en cuenta el ámbito psicológico de los pacientes o bien, se utilizan diferentes test para su evaluación, aunque todos coinciden en la mejora sintomatológica del grado de ardor, no ocurre lo mismo con los grados de ansiedad y depresión (122) un ejemplo de ello es el estudio de Heckmann S y cols , en el que no se encontraron diferencias significativas respecto a un grupo Placebo (123), estos resultados son acordes con lo obtenido en el presente estudio.

No existen resultados concluyentes de la aplicación de Clonacepam en otras entidades que cursan con dolor crónico (44). Sin embargo, la literatura resalta su utilidad como fármaco ansiolítico, con dosis mayores a las aplicadas en este estudio, y de manera sistémica (44), por tanto, es comprensible que la pauta tópica utilizada en este trabajo no produzca una reducción significativa de los síntomas de ansiedad atribuible a la administración del fármaco y no a la mejora de los síntomas de ardor.

Otra de las esferas que abarca este estudio, es la influencia de Melatonina, Clonacepam o Placebo en la Calidad de Sueño de los pacientes con SBA, aunque se obtuvo una mejora en los valores tras la administración en los tres ninguno mostró diferencias significativas, siendo el grupo Clonacepam el que presentaba una disminución más marcada y valores muy cercanos a la significación estadística. Al igual que en este estudio, Varoni E y cols (63) midieron los cambios en calidad de sueño en SBA después de la administración de Melatonina respecto a Placebo, los dos grupos mostraron una mejora de la calidad de sueño, y aunque era mayor en el grupo Melatonina, no se encontraron diferencias significativas (63), si bien, los test utilizados en ambos estudios son diferentes, por tanto, sería más fiable poder comparar estos resultados aplicando las mismas herramientas de medida. La evidencia científica no es clara con respecto a la dosis de Melatonina que debe aplicarse en trastornos del sueño, aun así, los valores oscilan entre 0,5 y 10 mg, recomendando iniciar el tratamiento en dosis de 0,5 a 1 mg. Dependiendo de la gravedad del trastorno se recomienda una dosis mayor e incluso comprimidos de liberación

prolongada (124). En el caso de este estudio no se buscó de manera específica la mejora de la calidad del sueño, por ello, puede que la dosis utilizada haya sido insuficiente en algunos casos. En cuanto a Clonacepam, constituye uno de los fármacos de elección para el tratamiento de los trastornos del sueño, disminuyendo episodios de insomnio, latencia inicial y mejorando la frecuencia de despertares y trastornos como pesadillas, esta evidencia puede justificar el hecho de que haya sido el tratamiento más eficaz en este estudio (125). Las investigaciones que lo aplican en Síndrome de Boca Ardiente se centran principalmente en la disminución del ardor sin hacer referencia a calidad de sueño (47). Ninguno de los tratamientos produjo un aumento significativo de la somnolencia diurna, incluso, en el grupo Clonacepam se presentó una ligera disminución (sin diferencias estadísticamente significativas) que quizá puede deberse a la mejora de calidad de sueño descrita anteriormente.

Tras la aplicación de los 3 tratamientos se produjo una disminución de las localizaciones de ardor en los tres grupos presentando diferencias significativas sólo el grupo Melatonina tanto al comparar el antes y después de su administración como en la comparación con el grupo Placebo. Varoni E y cols (63) también obtuvieron una disminución de las localizaciones de ardor tras el tratamiento con Melatonina y Placebo, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos (63).

Es frecuente que se encuentren alteraciones del gusto asociadas al ardor en el Síndrome de Boca Ardiente (18), por ello, se analizaron los cambios en estas sensaciones tras la aplicación de los 3 tratamientos, obteniéndose una notable mejoría en los grupos Melatonina y Clonacepam para el sabor metálico y salado, mientras que en el grupo Placebo se obtuvo una reducción mucho menor. No existen estudios que evalúen los cambios en la percepción gustativa en pacientes con Síndrome de Boca Ardiente tras la administración de Melatonina, sin embargo, para el caso de Clonacepam, Su N y cols obtuvieron una mejora en la percepción salada y amarga en estos pacientes, que se acompañaba de mejora en la sintomatología de ardor. En este sentido, son necesarios más estudios clínicos donde se evalúen de manera objetiva las alteraciones gustativas de estos pacientes y cómo se relacionan con la percepción de ardor, este hecho podría ayudar a esclarecer la función de la cuerda del tímpano en este trastorno (126).

La mayor duración del alivio de síntomas de ardor la obtuvo el grupo Clonacepam, donde los pacientes refirieron mayoritariamente un alivio mayor de 8h después de su administración, este hecho, se refuerza con los hallazgos similares obtenidos en otros estudios, dónde se propone que administrado de manera sistémica e incrementando paulatinamente la dosis puede

aumentar el tiempo de alivio en estos pacientes (47). Por otro lado, los pacientes del grupo Melatonina refirieron mayoritariamente una mejoría progresiva a lo largo de la administración del tratamiento sin alivio inmediato después de su aplicación. En el grupo Placebo, se encuentra un porcentaje mayoritario que no refiere mejoría, pero dentro del porcentaje que presenta alivio de síntomas los pacientes refieren una atenuación de los síntomas inferior a dos horas.

Los efectos adversos referidos en los 3 grupos fueron leves, en el caso de Melatonina, los más frecuentes fueron mareo y náusea durante los dos primeros días de administración, escozor durante la aplicación y sequedad oral, el 78,26% de los participantes no experimentaron ningún efecto adverso. Varoni E y cols, presentan como principales efectos adversos de Melatonina náuseas, dolor de cabeza y aumento de la somnolencia diurna, el aumento de los efectos secundarios en su estudio puede deberse a la utilización de una mayor dosis de Melatonina.

Estos mismos autores, refieren efectos secundarios más graves en el grupo Placebo, presentando taquicardia, palpitaciones y los mismos efectos que el grupo Melatonina. En nuestro estudio se refirió ardor de estómago, sequedad oral y de garganta. Se sugiere que se deberían evaluar niveles séricos de melatonina y niveles salivales en cada paciente que permitirían ajustar dosis y aumentar eficacia terapéutica sin efectos secundarios (63).

En el caso del grupo tratado con Clonacepam se refirió aumento de ardor tras los primeros días de administración por lo que no completaron el estudio. Cui Y y cols en su revisión sobre la aplicación de Clonacepam en Síndrome de Boca Ardiente refieren como principales efectos secundarios aumento de ardor (cuando se aplica de manera tópica a dosis menores de 1 mg), sequedad oral y somnolencia; esta última más frecuente cuando la administración es sistémica. Aun así, no se han conseguido esclarecer las dosis más adecuadas ni tópicas ni sistémicas para el tratamiento de Síndrome de Boca Ardiente. En la mayoría de los estudios no se obtuvieron diferencias significativas con respecto a Placebo (47); En este punto, es importante resaltar la importancia del efecto Placebo en SBA, Kuten-Shorrer M y cols realizaron un metaanálisis en el que se obtiene que un porcentaje elevado de pacientes (hasta un 72%) han respondido satisfactoriamente a la aplicación de Placebo, por ello sugiere que debería unificarse el tipo de placebo utilizado en los estudios clínicos en SBA, realizar un seguimiento mínimo de 8 semanas, e incluir grupos “no tratamiento”, todo ello con el fin de poder realizar una evaluación más fiable de la efectividad del tratamiento estudiado (119).

Por el momento se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de Melatonina en el tratamiento de SBA, en los que se debería ajustar la dosis de manera individualizada dependiendo de los niveles séricos de cada paciente, con un seguimiento mayor de 8 semanas y una muestra más amplia que la empleada en este estudio.

#### **6.4. Evaluar respuesta al estrés durante el inicio de la pandemia Covid 19 en pacientes que padecen SBA**

Son numerosos los factores que influyen en la etiología del SBA, entre los cuales, adquieren especial importancia los aspectos psicológicos (27) como la ansiedad, depresión, bajo grado de tolerancia al estrés y altos niveles de neuroticismo, lo que hace a estos pacientes especialmente sensibles a la hora de afrontar situaciones que provoquen estrés o cambios en su vida diaria, un ejemplo de ello es que muchos de los pacientes que desarrollan SBA lo hacen después de la muerte de un familiar, divorcio, despido o cualquier situación que les afecte emocionalmente (86). Del mismo modo, otra de las características que se describen es la tendencia a la hipocondría y a la catastrofización del dolor. Por ello, en un contexto de pandemia como la COVID- 19 (restricciones de movilidad, confinamiento, miedo, soledad, y pérdida de familiares en algunos casos) estas personas son especialmente vulnerables al empeoramiento de su estado psicológico y de los síntomas del SBA.

En relación con los resultados obtenidos en este estudio, se puede observar el rol que desempeña la catastrofización del dolor en el desarrollo y empeoramiento de síntomas en entidades de carácter crónico (82). En el presente estudio los pacientes que mostraban mayor catastrofización del dolor sufrieron un mayor empeoramiento de los síntomas a lo largo del inicio de la pandemia que los que presentaban valores menores, este hallazgo es similar al obtenido en otros estudios como el de Matsouka H y cols, en el que se evaluaban los factores cognitivos más influyentes en el desarrollo de los síntomas de SBA, obteniendo como resultado que la catastrofización del dolor el que mayor grado de relación guardaba con el empeoramiento del dolor (127). Otros autores han estudiado la influencia de esta variable en pacientes con diferentes entidades dolorosas intentando establecer una relación con la intensidad de dolor, por ejemplo, Yakobov, E y cols concluyeron que los pacientes que presentaban menor catastrofización del dolor antes de una intervención quirúrgica mostraron una mejor recuperación y menor intensidad de dolor postoperatoria (128) .

Del mismo modo, los factores psicológicos pueden relacionarse entre sí como ocurre con la ansiedad; su empeoramiento desde el inicio de la pandemia es mayor en los pacientes que presentan mayor catastrofización, este hecho es relevante, ya que otros autores han propuesto una relación entre altos grados de catastrofización y una peor respuesta ante situaciones de estrés en pacientes con SBA (127); De este modo, la crisis de la COVID-19 podría actuar como

un factor estresante ante el que los pacientes con mayor tendencia a la catastrofización del dolor han respondido con un aumento de ansiedad y empeoramiento de los síntomas.

Al observar los resultados obtenidos en los patrones de ansiedad es evidente que los pacientes que presentan mayor ansiedad inicialmente también presentan mayores grados de ansiedad después del inicio de la pandemia y mayor intensidad de ardor inicial, pero estos mismos pacientes muestran menor variación de ansiedad a lo largo del periodo evaluado. Este hecho puede explicarse por la presencia de estados basales de ansiedad elevados que caracterizan a la población que padece SBA (86,129). Es interesante resaltar que los pacientes que presentaban una ansiedad inicial más elevada también tenían unos valores iniciales de ardor más elevados, corroborando la influencia de los estados de ansiedad en la intensidad de dolor; estos mismos pacientes muestran menor variación de ansiedad, esto puede explicarse por el hecho de que unos valores basales elevados de ansiedad y ardor dan un margen menor de empeoramiento en las diferentes escalas.

El papel fundamental del estado psicológico en el empeoramiento de la sintomatología de los pacientes con SBA (27) se pone de manifiesto al comprobar que cuanto mayor es el aumento de la ansiedad mayor es el aumento de la intensidad de ardor a lo largo del inicio de la pandemia. Kim M y cols, estudiaron las diferencias entre pacientes con SBA que padecían problemas psicológicos y pacientes con SBA psicológicamente “sanos” obteniendo que los primeros presentaban mayor intensidad de ardor, mayor número de zonas de presentación y mayor limitación en calidad de vida (86).

Otro de los factores que se ha relacionado con el agravamiento de la sintomatología del SBA es la calidad del sueño, algunos estudios han revelado que estos pacientes presentan una calidad del sueño disminuida respecto a un grupo control (129) y consideran una mala calidad de sueño como un factor de riesgo para el empeoramiento y cronificación de la sintomatología (34,129), en el presente estudio los resultados obtenidos corroboran estos hallazgos al encontrar que la disminución en la calidad de sueño durante el inicio de la pandemia se relaciona con un aumento en la intensidad de Ardor.

En relación con lo referido anteriormente se encuentra que los pacientes que presentan unos valores iniciales menores de ardor sufren un mayor aumento del mismo a lo largo del periodo medido. Este hecho puede deberse a que los pacientes con valores basales más elevados tienen menos margen para el agravamiento de los síntomas en las escalas, al igual que se explica anteriormente con los valores de ansiedad.

Dentro de las limitaciones de este estudio piloto, se encuentra el bajo número de muestral, que habría que ampliar en futuras investigaciones, así como la inclusión de un grupo control. Por otro lado, sería interesante tener en cuenta el tratamiento farmacológico de cada uno de los pacientes y valorar su influencia en la respuesta a situaciones que conlleven un compromiso emocional.



## 7. CONCLUSIONES

---

Tras la realización y el análisis de los resultados obtenidos en este estudio y respondiendo a los objetivos propuestos se exponen las siguientes conclusiones:

- 1- La saliva proporciona información relevante sobre la fisiopatología del Síndrome de Boca Ardiente y puede considerarse un fluido biológico apropiado para el diagnóstico de la enfermedad.
- 2- Los pacientes con Síndrome de Boca Ardiente presentan cambios en los biomarcadores salivales relacionados con inflamación y sistema inmunitario (Proteína Inflamatoria de macrófagos 4), estrés oxidativo (Ácido Úrico y FRAP) y estrés/actividad adrenérgica (Alfa amilasa salival e Inmunoglobulina A) respecto a grupo control.
- 3- El análisis proteómico reveló cambios en las proteínas salivales involucradas en el estrés (Alfa amilasa salival), la respuesta inmune (Inmunoglobulinas) y la inflamación (Serpina B1) así como en el dominio espiral que contiene la proteína 25 (CCDC25) en pacientes con SBA.
- 4- El tratamiento con Melatonina (1mg/día) o Clonacepam tópico (1mg/día) ha demostrado ser similar en la reducción de ardor en SBA respecto a Placebo. La administración de Clonacepam es más efectiva en la mejora de los parámetros psicológicos, Calidad de Vida Oral y Calidad de Sueño.
- 5- El inicio de la pandemia COVID-19 ha actuado como desencadenante para el empeoramiento de los patrones de ansiedad, calidad del sueño e intensidad de ardor en pacientes con SBA.

## **8. PERSPECTIVAS DE FUTURO**

---

Esta Tesis Doctoral abre nuevas perspectivas de futuro en la investigación del Síndrome de Boca Ardiente.

En primer lugar, se deben esclarecer las funciones de los biomarcadores salivales implicados y crear rangos de valores que se relacionen con la enfermedad, con el fin de dotar al clínico de una herramienta diagnóstica objetiva. Las nuevas investigaciones deben intentar relacionar los síntomas clínicos de SBA (ardor, alteración gustativa, xerostomía) con la alteración de biomarcadores concretos lo que ayudaría a comprender la fisiopatología de la enfermedad según el grado y el tipo de síntomas de los pacientes.

Las técnicas de análisis de biomarcadores, podrían implementarse también en nuevos estudios de investigación para valorar objetivamente la efectividad de nuevas opciones terapéuticas a través del cambio de estos biomarcadores. En el caso de la aplicación de Melatonina, sería importante medir los niveles previos y posteriores al tratamiento, tanto sanguíneos como salivales en cada paciente, para administrar dosis individualizadas y ponerlas en relación con el resto de marcadores salivales descritos anteriormente.

Así mismo, es importante contrastar los valores salivales en periodos de mejoría de los pacientes; esto podría ayudar a predecir una etapa de empeoramiento de la enfermedad en situaciones de estrés o de cambio emocional.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Vescovi P, Manfredi M, Savi A, Fazzi M, Bonanini M. [Burning mouth syndrome. Clinical experience with 75 patients]. *Minerva Stomatol.* 2000;49(4):169—177.
2. Perdomo Lovera M KE. Síndrome de Boca Ardiente: actualización. *Av Odontoestomatol.* 2003;19(4):193–202.
3. Wu Y-C, Wang Y-P, Chang JY-F, Cheng S-J, Chen H-M, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(2):83–7.
4. International Headache Society. III edición de la Clasificación internacional de las cefaleas. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211.
5. International Association for Study of Pain-IASP. Burning mouth syndrome. (Updated). fact sheets [Internet]. 2016;5–7. Available from: [https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Burning\\_Mouth\\_Syndrome\\_2016.pdf](https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Burning_Mouth_Syndrome_2016.pdf).
6. Heir CN, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome : Current concepts. 2015;19(4):300–7.
7. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J.* 1989 Sep;167(6):197–200.
8. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev oral Biol Med an Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2003;14(4):275–91.
9. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):71–7.
10. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol.* 2015 May;60(10):457–63.
11. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1545–52.
12. Yilmaz Z, Egbuniwe O, Renton T. The Detection of Small-Fiber Neuropathies in Burning Mouth Syndrome and Iatrogenic Lingual Nerve Injuries: Use of Quantitative Sensory Testing. *J oral & facial pain headache.* 2016;30(2):87—98.
13. Romera E, Perena MJ, Rodrigo MFPMD. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7(11):11–7.
14. Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain.* 1987;28(2):169–84.
15. Imamura Y, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinozaki T, Watanabe K, Kohashi R, et al. A perspective from experimental studies of burning mouth syndrome. *J Oral Sci.* 2020;62(2):165–9.
16. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain.* 2002;99(1–2):41–7.

17. Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *J pain*. 2005 Sep;6(9):581–7.
18. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis*. 2015;21(8):937–48.
19. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2017;37(7):627–47.
20. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(8):815–9.
21. Hall J. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. In: ELSEVIER, editor. Guyton y Hall *Tratado de Fisiología Médica*. 13º. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1690.
22. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2007;14(9):864–71.
23. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73(3):455–60.
24. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;855:776–80.
25. Martikainen IK, Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Hietala J, Pertovaara A. Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: In vivo studies in human brain. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:337–45.
26. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: unravelling a diagnostic enigma. *Aust Dent J*. 2009;54(4):293–9.
27. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome : A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016;0(0):1–13.
28. Braud A, Boucher Y. The relationship between the clinical features of idiopathic burning mouth syndrome and self-perceived quality of life. *J Oral Sci*. 2016;58(4):475–81.
29. Thoppay J, Desai B. Oral burning : local and systemic connection for a patient-centric approach. 2019;1–11.
30. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk D, Ajay D. HHS Public Access. *J oral & facial pain headache*. 2017;17:1–39.
31. Kohashi R, Shinozaki T, Sekine N, Watanabe K, Takanezawa D, Nishihara C, et al. Time-dependent responses in brain activity to ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome. *J Oral Sci*. 2020;62(2):170–4.
32. Kong L, Qian Z. Structural and Functional Connectivity Between the Amygdala and Orbital Frontal Cortex in Burning Mouth Syndrome : An fMRI Study. *Front Psychol*. 2019;10:1–7
33. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*. 2009;23(3):202–10.
34. Lee Y, Chon S. Burning mouth syndrome in postmenopausal women with self-reported sleep problems. *Cranio*. 2020;38(4):221–32.

35. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dent Clin NA*. 2018;62(4):585–96.
36. Chimenos-Küstner E, Arcos-Guerra C, Marques-Soares MS. Burning mouth syndrome: diagnostic and therapeutic keys. *Med Clin*. 2014;142(8):370–4.
37. Farag AM, Kuten- M, Natto Z, Ariyawardana A, Mejia LM, Albuquerque R, et al. WWOM VII : Effectiveness of systemic pharmacotherapeutic interventions in the management of BMS : A systematic review analysis. *Oral Dis*. 2021;0:1–26.
38. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(1):e1-4.
39. Jankovskis V, Selga G. Vitamin B and Zinc Supplements and Capsaicin Oral Rinse Treatment Options for Burning Mouth Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4).
40. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadosensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2013;42(4):295–301.
41. Nair GR, Naidu GS, Jain S, Nagi R, Makkad RS, Jha A. Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):1-7.
42. Miziara I, Mahmoud A. Therapeutic Options in Idiopathic Burning Mouth Syndrome : Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19:86–9.
43. Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*. 2016;86:39–46.
44. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004;108(1–2):51–7.
45. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull du Group Int pour la Rech Sci en Stomatol Odontol*. 2010;49(1):19–29.
46. de Souza IF, Mármora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2018;22(5):1893–905.
47. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016;22(6):503–11.
48. López-Jornet P, Camacho-Alonso F A-MP. A Prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2011;17:277–82.
49. Kvesic AJ, Zavoreo I, Kes VB, Boras VV, Ciliga D, Gabric D, et al. The Effectiveness of Acupuncture versus Clonazepam in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Acupunct Med*. 2015;33(4):289–92.
50. Matos A-L, Silva P-U, Paranhos L-R, Santana I-T, Matos F-R. Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(2):216–25.

51. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997–3025.
52. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2–3):77–84.
53. Kuthati Y, Lin S, Chen I, Wong C. Melatonin and their analogs as a potential use in the management of Neuropathic pain. *J Formos Med Assoc.* 2018;1–10.
54. Sánchez A, Calpena AC, Clares B. Evaluating the Oxidative Stress in Inflammation : Role of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2015;16:16981–7004.
55. Ortiz, F Acuña-Castroviejo, D Doerrier, C Dayoub, JC López VC et al. Melatonin blunts the mitochondrial / NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis. *J Pineal Res.* 2015;58:34–49.
56. Yeh C-M, Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Chien M-H, Reiter RJ, et al. Melatonin as a potential inhibitory agent in head and neck cancer. *Oncotarget.* 2017;8(52):90545–56.
57. Yeh C, Lin C, Yang J, Yang W, Su S. Melatonin inhibits TPA-induced oral cancer cell migration by suppressing matrix metalloproteinase-9 activation through the histone acetylation. *Oncotarget.* 2015;7(16):21952–66.
58. Yang C, Lin C, Tsao C, Hsieh C, Ma K, Shieh Y, et al. Melatonin exerts anti-oral cancer effect via suppressing LSD1 in patient-derived tumor xenograft models. *Oncotarget.* 2017;8(20):33756–69.
59. Liu R, Wang H, Deng M, Wen X, Mo Y, Chen F, et al. Melatonin Inhibits Reactive Oxygen Species-Driven Proliferation , Epithelial-Mesenchymal Transition , and Vasculogenic Mimicry in Oral Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1–13.
60. Esmat A, Moneim A, Guerra-librero A, Florido J, Shen Y, Fern B, et al. Oral Mucositis : Melatonin Gel an Effective New Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1–20.
61. Rj R, Sa R, Xy L, Escames G. Melatonin in the oral cavity : physiological and pathological implications. *J periodontal reseach.* 2015;50:9–17.
62. Morris RW, Lutsch EF. Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. *J Pharm Sci.* 1969;58(3):374–6.
63. Varoni EM, Faro AF Lo, Lodi G, Carrassi A, Iriti M, Sardella A. Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. *J oral facial pain headache.* 2018;32(2):178–88.
64. Chimenos-Kustner E, Marques-Soares MS. Burning mouth and saliva. *Med oral organo Of la Soc Esp Med Oral y la Acad Iberoam Patol y Med Bucal.* 2002;7(4):244–53.
65. Perdomo Lovera M, Chimenos-Kustner E. Síndrome de Boca Ardiente : actualización. *Av Odontoestomatol.* 2003;19(10): 193-202
66. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6631):1243–6.
67. Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(1):59–66.

68. Roi A, Rusu LC, Roi CI, Luca RE, Boia S, Munteanu RI. A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Dis Markers*. 2019;2019:8761860.
69. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2016;45(3):231–6.
70. Nagler RM, Hershkovich O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *J pain*. 2004;5(1):56–63.
71. Ji EH, Diep C, Liu T, Li H, Merrill R, Messadi D, et al. Potential protein biomarkers for burning mouth syndrome discovered by quantitative proteomics. 2017;13:1–8.
72. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowey PD, Almas K. Human saliva collection devices for proteomics: An update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
73. Lamy E, Mau M. Saliva proteomics as an emerging, non-invasive tool to study livestock physiology, nutrition and diseases. *Journal of Proteomics*. 2012;75:4251–8.
74. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14).
75. Cabras T, Manconi B, Castagnola M, Sanna MT, Arba M, Acharya S, et al. Proteomics of the acid-soluble fraction of whole and major gland saliva in burning mouth syndrome patients. *Arch Oral Biol*. 2019;98:148–55.
76. Krief G, Haviv Y, Omer D, Keshet N, Almozni G, Zacks B. Proteomic profiling of whole-saliva reveals correlation between Burning Mouth Syndrome and the neurotrophin signaling pathway. 2019;9:1–9.
77. Szylił M. [Bidimensional electrophoresis, simplified procedure]. *Bull Soc Chim Biol (Paris)*. 1967;49(12):1884–7.
78. Farrell P. High resolution Two-Dimensional Electrophoresis of proteins. 2010;250(10):4007–21.
79. Gharahdaghi, F.; Weinberg, C.R.; Meagher, D.A.; Imai, B.S.; Mische SM. Mass spectrometric identification of proteins from silver-stained polyacrylamide gel: A method for the removal of silver ions to enhance sensitivity. *Electrophoresis*. 1999;20:601–5.
80. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):00054020.
81. Gómez-Salgado J, Andrés-Villas M, Domínguez-Salas S, Díaz-Milanés D, Ruiz-Frutos C. Related Health Factors of Psychological Distress During the COVID-19 Pandemic in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):39–47.
82. Dong H-J, Gerdle B, Bernfort L, Levin L-Å, Dragioti E. Pain Catastrophizing in Older Adults with Chronic Pain: The Mediator Effect of Mood Using a Path Analysis Approach. *J Clin Med*. 2020;9(7):2073.
83. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles M-A. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020;161(8):1694–7.

84. Alrashdan MS, Alkhader M. Psychological factors in oral mucosal and orofacial pain conditions. *Eur J Dent.* 2017;11(4):548–52.
85. Javed S, Hung J, Huh BK. Impact of COVID-19 on chronic pain patients : a pain physician ' s perspective. 2020;10:275–7.
86. Kim M, Kho H. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. *Chin J Dent Res.* 2018;21(1):9-19.
87. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain.* 1983;16(1):87–101.
88. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29.
89. Montero-martín J, Bravo-pérez M, Albaladejo-martínez A, Hernández-martín LA. Validation the Oral Health Impact Profile ( OHIP-14sp ) for adults in Spain. *med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;1(14):44–50.
90. González-Hernández JM, Franco L, Colomer-Poveda D, Martínez-Subiela S, Cugat R, Cerón JJ, et al. Influence of Sampling Conditions, Salivary Flow, and Total Protein Content in Uric Acid Measurements in Saliva. *Antioxidants.* 2019;8(9).
91. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996 Jul;239(1):70–6.
92. Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2017;46(5):387–92.
93. Tvarijonaviciute A, Zamora C, Ceron JJ, Bravo-Cantero AF, Pardo-Marin L, Valverde S, et al. Salivary biomarkers in Alzheimer’s disease. *Clin Oral Investig.* 2020;24(10):3437–44.
94. Contreras-Aguilar MD, Escribano D, Martínez-Subiela S, Martínez-Miró S, Rubio M, Tvarijonaviciute A, et al. Influence of the way of reporting alpha-Amylase values in saliva in different naturalistic situations: A pilot study. *PLoS One.* 2017;12(6):1–13.
95. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72:248–254.
96. Carreira L, Midori Castelo P, Simões C, e Silva F, Viegas C, Lamy E. Changes in Salivary Proteome in Response to Bread Odour. *Nutrients.* 2020;12(4).
97. Franco-Martínez L, Martínez-Subiela S, Escribano D, Schlosser S, Nöbauer K, Razzazi-Fazeli E, et al. Alterations in haemolymph proteome of *Mytilus galloprovincialis* mussel after an induced injury. *Fish Shellfish Immunol.* 2018;75:41–7.
98. Jiménez CR, Huang L, Qiu Y, Burlingame AL. In-Gel Digestion of Proteins for MALDI-MS Fingerprint Mapping. *Curr Protoc Protein Sci.* 1998;14(1):16.4.1-16.4.5.
99. Serrano C, Fariña MP, Pérez C, Fernández M, Forman K, Carrasco M. Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology.* 2016;33(4):506–12.
100. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.

101. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5.
102. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20.
103. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus*. 2016;5(1):1837.
104. Darnall BD, Sturgeon JA, Cook KF, Taub CJ, Roy A, Burns JW, et al. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *J pain*. 2017;18(9):1139–49.
105. Kim H-I, Kim Y-Y, Chang J-Y, Ko J-Y, Kho H-S. Salivary cortisol, 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and  $\alpha$ -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2012;18(6):613–20.
106. Lee YC, Hong IK, Na SY, Eun YG. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2015;21(3):308–13.
107. Tammiala-Salonen T, Söderling E. Protein composition, adhesion, and agglutination properties of saliva in burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res*. 1993;101(4):215–8.
108. Lindsay A, Costello JT. Realising the Potential of Urine and Saliva as Diagnostic Tools in Sport and Exercise Medicine. *Sport Med*. 2016;47(1):1–21.
109. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(1):71–109.
110. Ngamchuea K, Chaisiwamongkhol K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. Chemical analysis in saliva and the search for salivary biomarkers – a tutorial review. *Analyst*. 2018;143(1):81–99.
111. Yoo EM, Morrison SL. IgA: an immune glycoprotein. *Clin Immunol*. 2005;116(1):3–10.
112. Cox SW, Rodriguez-Gonzalez EM, Booth V, Eley BM. Secretory leukocyte protease inhibitor and its potential interactions with elastase and cathepsin B in gingival crevicular fluid and saliva from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2006;41(5):477–85.
113. Chan HH, Rahim ZHA, Jessie K, Hashim OH, Taiyeb-Ali TB. Salivary proteins associated with periodontitis in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2012;13(4):4642–54.
114. Hirtz C, Chevalier F, Centeno D, Rofidal V, Egea J-C, Rossignol M, et al. MS characterization of multiple forms of alpha-amylase in human saliva. *Proteomics*. 2005;5(17):4597–607.
115. Yang Y, Koh D, Ng V, Lee CY, Chan G, Dong F, et al. Self perceived work related stress and the relation with salivary IgA and lysozyme among emergency department nurses. *Occup Environ Med*. 2002;59(12):836–41.
116. Lauritano D, Spadari F, Formaglio F, Zambellini Artini M, Salvato A. Etiopathogenic, clinical-diagnostic and therapeutic aspects of the burning mouth syndrome. Research and treatment protocols in a patient group. *Minerva Stomatol*. 1998;47(6):239–51.
117. Chanakankun R, Prongvitaya T, Chua-On D, Limpai boon T, Roytrakul S, Jusakul A, et al. Serum coiled-coil domain containing 25 protein as a potential screening/diagnostic biomarker for cholangiocarcinoma. *Oncol Lett*. 2020;19(1):930–42.

118. Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Dis.* 2010;16(3):242-247
119. Kuten-Shorrer M, Kelley JM, Sonis ST, Treister NS. Placebo effect in burning mouth syndrome: a systematic review. *Oral Dis.* 2014;20(3):1-6.
120. Cevik-Aras H, Godoy T, Ekstrom J. Melatonin-induced protein synthesis in the rat parotid gland. *J Physiol Pharmacol an Off J Polish Physiol Soc.* 2011;62(1):95–9.
121. Castaño MY, Garrido M, Rodríguez AB, Gómez MÁ. Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia. *Biol Res Nurs.* 2019;21(1):22–9.
122. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S39.e1-13.
123. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813–6.
124. Vecchierini MF, Kilic-Huck U, Quera-Salva MA. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(3):245–59.
125. Ramar K, Olson EJ. Management of Common Sleep Disorders. *Am Fam Physician.* 2013;88(4):231-238.
126. Su N, Poon R, Liu C, Dewan C, Darling M, Grushka M. Pain reduction in burning mouth syndrome (BMS) may be associated with selective improvement of taste: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(5):461–7.
127. Matsuoka H, Himachi M, Furukawa H. Cognitive profile of patients with burning mouth syndrome in the Japanese population. *Odontology.* 2010;98(2):160-164.
128. Yakobov E, Stanish W, Tanzer M, Dunbar M, Richardson G, Sullivan MJL. The prognostic value of pain catastrophizing in health-related quality of life judgments after Total knee arthroplasty. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):126.
129. Lopez-Jornet P, Lucero-Berdugo M, Castillo-Felipe C, Zamora Lavella C, Ferrandez-Pujante A, Pons-Fuster A. Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1285–90.

## 10.COMUNICACIONES Y ARTÍCULOS RELACIONADOS CON LA TESIS

### Comunicaciones en congresos:

Título	Autores	Jornadas/Congreso	Lugar	Fecha
“Marcadores de inflamación en saliva y salud bucodental. Estudio piloto”	Castillo Felipe C, Tvarijonaviciute A, Sainz de Baranda Andújar MP, Ruiz Díaz A y López Jornet P.	V Jornadas Doctorales. Universidad de Murcia	Murcia	Mayo 2019
“Aplicaciones de melatonina en patología oral”.	Castillo Felipe C, Tvarijonaviciute A, López Jornet P.	XV Congreso Sociedad Española de Medicina Oral	Bilbao	Junio 2019

### Artículos:

**REFERENCIA 1** López-Jornet P, Castillo-Felipe C, Pardo-Marín L, Ceron JJ, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Salivary Biomarkers and Their Correlation with Pain and Stress in Patients with Burning Mouth Syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(4):929. Published 2020 Mar 28. doi:10.3390/jcm9040929.

**REFERENCIA 2** Castillo-Felipe C, Franco-Martínez L, Tvarijonaviciute A, Lopez-Jornet P, Lamy E. Proteomics-Based Identification of Salivary Changes in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Biology (Basel).* 2021;10(5):392. Published 2021 May 1. doi:10.3390/biology10050392.

**REFERENCIA 3** Castillo-Felipe C, López-Jornet, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Impact of the COVID-19 pandemic upon patients with burning mouth syndrome [published online ahead of print, 2021 Jul 8]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021;S2468-7855(21)00146-4. doi:10.1016/j.jormas.2021.07.001

ANEXO I  
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO  
INFORMADO

---

## HOJA DE INFORMACIÓN A LA PERSONA PARTICIPANTE

### sobre el proyecto “**MARCADORES SALIVALES EN SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE**”

Estimado Sr. o Sra.

Le invitamos a participar en un estudio de investigación sobre eficacia de la melatonina en en Síndrome de Boca Ardiente.

Título del proyecto: **Marcadores Salivales en Síndrome de Boca Ardiente.**

Promotor o financiador del proyecto: Departamento Medina Oral (UMU)

Lugar donde se procesará la muestra o toma de datos: Clínica Odontológica Universitaria Morales Meseguer

#### **Objetivos y finalidad**

En nuestro estudio nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Analizar la mejoría de la sintomatología clínica (dolor, ansiedad y calidad de sueño) y encontrar marcadores salivales relacionados con SBA
2. Medir la eficacia del tratamiento en los parámetros clínicos.

Ya que numerosas investigaciones han sugerido el papel antioxidante de la melatonina y sus buenos resultados en el control de síntomas de otras enfermedades así como la mejoría de la calidad de sueño.

El proyecto cuenta con el informe favorable de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia

#### **Datos de los investigadores**

Ante cualquier duda o renuncia que pueda surgir en relación con su participación en la presente investigación, pueden dirigirse a la persona responsable de la misma, cuyos datos son los siguientes:

- Pia Lopez Jornet
- Medico estomatólogo
- Hospital Morales Meseguer . Adv Marques Velez s/n Murcia 30008
- Tel 868888588 email:majornet@um.es
  
- Candela Casillo Felipe
- Odontólogo
- Hospital Morales Meseguer . Adv Marques Velez s/n Murcia 30008
- Tel 868888575 email: candela.castillo@um.es

**Datos referentes al participante. Informar sobre lo siguiente:**

Se le ofrece participar en este estudio ya que supone una oportunidad para encontrar una mejoría en la sintomatología de su enfermedad y un posible tratamiento efectivo.

El paciente es libre de participar, de modo que se puede negar a ello sin que le suponga ningún perjuicio en los posibles beneficios que obtendría en el caso contrario.

En el caso de no participar, se pondrán a su disposición los tratamientos probados hasta ahora, respecto a los que el paciente debe saber que no siempre son efectivos, pudiendo perder la oportunidad de probar nuevos métodos que le proporcionen mejoría clínica.

La duración del estudio será de 2 meses. Durante los cuales se harán 3 visitas de control (1º visita basal, 1 mes, 2 meses). La duración de cada una será de unos 30-40 minutos aproximadamente.

Los beneficios particulares para el paciente será ofrecerle la posibilidad de mejorar su sintomatología, accediendo a un posible tratamiento innovador a que no tendría acceso en otras clínicas o instituciones.

Se debe recordar que los proyectos de investigación no solo benefician al participante (en el caso de ser efectivos), sino también al resto de la población que padece una determinada patología, haciendo posible evaluar nuevas terapias que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

El equipo investigador queda a su disposición para cualquier duda/consulta al respecto durante la duración del estudio.

Al final del estudio, el participante podrá conocer los resultados generales del estudio y los resultados individuales que le puedan afectar, si consiente a ello.

Existe la posibilidad de que la investigación dé lugar a productos de interés comercial y, en ese caso, la renuncia del participante a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación.

**Riesgos e Inconvenientes para el participante**

La obtención de los datos se realizará a través de cuestionarios, y exploración de la cavidad bucal, no sometiendo al paciente a ningún riesgo derivado de esta actividad. La obtención de muestras de saliva se realiza de manera no invasiva por lo que tampoco el paciente estará sometido a ningún riesgo en su obtención.

Los pacientes que puedan presentar riesgos con la administración de melatonina quedan excluidos del estudio por lo que no se esperan efectos adversos, aún así si el paciente experimenta algún efecto nocivo relacionado con la administración de melatonina debe comunicarlo de inmediato a los investigadores para evaluarlo y suprimirlo si fuera necesario.

Al participar en el estudio se podrá contactar con el paciente para la obtención de una nueva muestra si así lo requiere la investigación, en cualquier caso de manera no invasiva y voluntaria, teniendo el paciente la libertad para abandonar el estudio en cualquier momento.

Cada visita tendrá una duración de unos 30-40 minutos aproximadamente.

### **Derecho de los participantes**

- Derecho a la revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo. Se debe especificar el modo en que el participante puede ejercer el derecho de retracto y a quién debe dirigirse para ejercerlo.
- Posibilidad de contactar con los investigadores en cualquier momento y, especialmente, en caso de aparición de efecto adverso imprevisto.
- Derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento, sin que eso afecte de ningún modo a su tratamiento médico.
- Derecho a que se vuelva a pedir su consentimiento si se desea utilizar la muestra en estudios posteriores.
- Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la existencia del fichero, la finalidad de la recogida de los datos y destinatarios de la información, del carácter obligatorio o facultativo de las respuestas, de la posibilidad y lugar donde ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de la identidad y dirección del responsable del fichero, el modo en que se manejarán las bases de datos y la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.

### **Información sobre los datos / la muestra donada**

- Almacenamiento de las muestras/datos: disociación, anonimización. Se debe explicar qué se entiende por “anonimización” (proceso por el cual no es posible establecer relación entre un dato o muestra y el sujeto al que se refiere) y “disociación” (dato no asociado a una persona identificada o identificable mediante un código que permite la operación inversa).

- Destrucción de la muestra una vez finalizado el proyecto o incorporación a una colección de muestras o a un biobanco, para ulteriores investigaciones, e informar de las implicaciones de su decisión. (Real Decreto 1716/2011). En el caso de que las muestras se guarden en una colección o biobanco, se indicará quién es el responsable, lugar y finalidad del mismo.
- En el caso de que las muestras se guarden en una colección o en un biobanco, la persona responsable tendrá a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra. Además, el comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada al donante.
- En aquellas investigaciones o estudios en los que se vayan a someter a tratamiento datos de carácter personal los investigadores podrán solicitar, asesoramiento en materia de cumplimiento del marco jurídico de la protección de datos dirigiéndose a la dirección [protecciondedatos@um.es](mailto:protecciondedatos@um.es).

En consecuencia, le solicitamos que firme y entregue la hoja de consentimiento informado que se adjunta.



Firmado: Candela Castillo Felipe (En nombre del equipo investigador).

## DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña ....., de ..... años de edad, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer mi participación para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación de Tesis Doctoral titulado “MARCADORES SALIVALES EN SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE”, llevado a cabo por D. Candela Castillo Felipe (Doctorando Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, Clínica Odontológica Universitaria Hospital Morales Meseguer. Teléfono de contacto: 868 88 85 75 y correo electrónico: candela.casti@gmail.com). El proyecto cuenta con la aprobación del comité de bioética de la Universidad de Murcia, y es financiado por departamento Medicina Oral, con el fin de mejorar los resultados clínicos en la sintomatología del Síndrome de Boca Ardiente.

He sido informado/a de los posibles perjuicios que la participación en dicho proyecto puede tener sobre mi bienestar y salud al haber leído la hoja de información al participante sobre el estudio citado.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán sometidos a tratamiento en virtud de su consentimiento con fines de investigación científica por la Universidad de Murcia. El plazo de conservación de los datos será el mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto. No obstante, mis datos identificativos, para garantizar condiciones óptimas de privacidad, y cuando el procedimiento del estudio lo permita, podrían ser sometidos a anonimización o seudoanonimización. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria. He sido informado/a de que para cualquier consulta relativa al tratamiento de sus datos personales en este estudio o para solicitar el acceso, rectificación, supresión, limitación u oposición al tratamiento podré dirigirme a la dirección [protecciondedatos@um.es](mailto:protecciondedatos@um.es). Asimismo he sido informado/a de mi derecho a presentar un reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos.

He sido también informado que puedo abandonar en cualquier momento mi participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello me suponga perjuicio alguno.

Se me ha entregado una hoja de información al participante y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado.

Tomando ello en consideración, **otorgo mi consentimiento** a que esta recogida de datos y toma de muestras de saliva no invasivas tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

**(Firma del investigador o la persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento informado)**

XXX, a XX de XXXXX de 20XX.

Fdo. D/Dña

ANEXO II  
INFORME COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

---

**INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de  
Ética de Investigación de la Universidad de Murcia,

CERTIFICA:

Que D.ª Fla López Jorret ha presentado el Proyecto de Investigación titulado  
"Estudio de la eficacia de la melatonina en el síndrome de boca ardiente", a la  
Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de  
conformidad con lo acordado el día cuatro de diciembre de dos mil dieciocho<sup>1</sup>,  
por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista  
ético de la Investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan firmo esta certificación  
con el visto bueno del Presidente de la Comisión.

Vº Bº  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN  
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA  
UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: Francisco Esquembre Martínez

ID: 2203/2018

<sup>1</sup>A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación

ANEXO III  
PROTOCOLO DE RECOGIDA DE VARIABLES CLÍNICAS

---

**PROTOCOLO CLÍNICO MARCADORES SALIVALES EN SÍNDROME DE**  
**BOCA ARDIENTE**

Nº PACIENTE

INICIALES PACIENTE

## DATOS PERSONALES

SEXO: 1. MASCULINO 2. FEMENINO

EDAD:

PAÍS DE ORIGEN:

PAÍS DE RESIDENCIA:

NIVEL DE ESTUDIOS: 1. PRIMARIOS 2. SECUNDARIOS 3. UNIVERSITARIOS

N. SOCIOECONOMICO: 1. BAJO 2. MEDIO 3. ALTO

## HÁBITOS

TABACO:

1. FUMADOR
2. NO FUMADOR
3. EXFUMADOR (AÑOS):

-CANTIDAD

1. < 1 CIGARRO/DÍA

2. 1-10/DÍA

3. 11-20/DIA

4. <20 /DÍA

-TIPO

1. CIGARRILLOS

2. OTROS

ALCOHOL:

1. NUNCA
2. DIARIO (BEBIDAS BAJA GRADUACION)
3. DIARIO (BEBIDAS ALTA GRADUACIÓN)
4. FINES DE SEMANA (BEBIDAS BAJA GRADUACION)
5. FINES DE SEMANA (BEBIDAS ALTA GRADUACIÓN)
6. < 1V/SEMANA

HIGIENE ORAL

CEPILLADO:

1. NO

2. <1 V/DIA

3. 1 V/DIA

4. 2V/DIA

5. 3 O MAS V/DÍA

HILO DENTAL/CEPILLOS INTERPROX:

1. SI
2. NO

COLUTORIOS

1. SI
2. NO

ACTIVIDAD FÍSICA:

1. SI FRECUENCIA: <1V/S 1V/S 2V/S >3V/S DIARIO
2. NO

DATOS FÍSICOS:

TALLA (M):

PESO (KG):

IMC:

**TEST DRENAJE**

.....ML EN 5 MINUTOS

**EVA XEROSTOMÍA**



**EVA ARDOR**



**TA:**

**Tº:**

**PULS/MIN:**

**Enfermedades Sistémicas:**

**Medicación:**

## EXPLORACION ORAL

	BASAL	REEVALUACION
AUSENCIAS		
CARIES		
OBTURACIONES		
PROTESIS REMOVIBLE		
PROTESIS FIJA		
IMPLANTES		

## TEST XEROSTOMÍA THOMSON Y COLS (1999)

SITUACIONES	1 NUNCA	2 RARA VEZ	3 OCASIONALMENTE	4 BASTANTES VECES	5 MUCHAS VECES
Mi boca está seca					
Mis labios están secos					
Me levanto en mitad de la noche a beber liquido					
Tomo liquidos para ayudarme a tragar comida					
Chupar caramelos mejora la sensación de bocaseca					
Mi garganta está seca					
Mis ojos están secos					
El interior de mi nariz está seco					

## OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version

Situaciones	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastantes veces	Muchas veces
Problemas al pronunciar correctamente					
Sensación de mal sabor					
Sensación de molestia o dolor					
Incomodidad a la hora de comer					
Timidez					
Preocupación					
Insatisfacción con la alimentación que lleva					
Interrupción de comidas					
Tensión o ansiedad					

Vergüenza o lástima					
Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

### 1- ESCALA HOSPITALARIA ANSIEDAD/DEPRESIÓN

A	Me siento tenso/a o nervioso/a:
3	Casi todo el día
2	Gran parte del día
1	De vez en cuando
0	Nunca
D	Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:
0	Ciertamente igual que antes
1	No tanto como antes
2	Solamente un poco
3	Ya no disfruto con nada
A	Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:
3	Si y muy intenso
2	Si, pero no muy intenso
1	Si, pero no me preocupa

	0	No siento nada de eso
D		Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
	0	Igual que siempre
	1	Actualmente algo menos
	2	Actualmente mucho menos
	3	Actualmente en absoluto
A		Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
	3	Casi todo el día
	2	Gran parte del día
	1	De vez en cuando
	0	Nunca
D		Me siento alegre:
	3	Nunca
	2	Muy pocas veces
	1	En algunas ocasiones
	0	Gran parte del día
A		Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:
	0	Siempre
	1	A menudo
	2	Raras veces
	3	Nunca

D		Me siento lento/a o torpe:
3		Gran parte del día
2		A menudo
1		A veces
0		Nunca
	A	Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueo”:
0		Nunca
1		Solo en algunas ocasiones
2		A menudo
3		Muy a menudo
D		He perdido el interés por mi aspecto personal:
3		Completamente
2		No me cuido como debería hacerlo
1		Es posible que no me cuide como debiera
0		Me cuido como siempre lo he hecho
	A	Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
3		Realmente mucho
2		Bastante
1		No mucho
0		En absoluto
D		Espero las cosas con ilusión:

0		Como siempre
1		Algo menos que antes
2		Mucho menos que antes
3		En absoluto
	A	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
	3	Muy a menudo
	2	Con cierta frecuencia
	1	Raramente
	0	Nunca
	D	Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
		A menudo
0		Algunas veces
1		Pocas veces
2		Casi nunca
3		
<p>Revise el cuestionario por si ha olvidado de responder a alguna pregunta</p> <p>Espacio a rellenar por el médico.</p> <p>D (8-10) -----</p> <p>A (8-10) -----</p>		

**ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH  
(PSQI)**

APELLIDOS Y NOMBRE: \_\_\_\_\_ N.º HºC: \_\_\_\_\_  
SEXO: \_\_\_\_\_ ESTADO CIVIL: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**INSTRUCCIONES:**

Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido Vd. **normalmente durante el último mes**. Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la **mayor parte** de los días y noches del **último mes**. ¡Muy Importante! CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS

1. Durante el **último mes**, ¿Cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?  
APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: \_\_\_\_\_
2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, **normalmente**, las noches del **último mes**?  
APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: \_\_\_\_\_
3. Durante el **último mes**, ¿a qué hora se ha levantado **habitualmente** por la mañana?  
APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: \_\_\_\_\_
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido **verdaderamente** cada noche durante el **último mes**? (El tiempo puede ser diferente al que Vd. permanezca en la cama).  
APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: \_\_\_\_\_

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Intente contestar a **TODAS** las preguntas.

5. Durante el **último mes**, cuántas veces ha tenido Vd. problemas para dormir a causa de:
 

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____	e) Toser o roncar ruidosamente: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____
b) Despertarse durante la noche o de madrugada: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____	f) Sentir frío: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____
c) Tener que levantarse para ir al servicio: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____	g) Sentir demasiado calor: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____
d) No poder respirar bien: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____	h) Tener pesadillas o «malos sueños»: Ninguna vez en el último mes _____ Menos de una vez a la semana _____ Una o dos veces a la semana _____ Tres o más veces a la semana _____

- i) Sufrir dolores:
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |

j) Otras razones (por favor, descríbalas a continuación):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |

6. Durante el **último mes**, ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su sueño?

- |                |       |
|----------------|-------|
| Bastante buena | _____ |
| Buena          | _____ |
| Mala           | _____ |
| Bastante mala  | _____ |

7. Durante el **último mes**, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |

8. Durante el **último mes**, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía, o desarrollaba alguna otra actividad?

- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |

9. Durante el **último mes**, ¿ha representado para Vd. mucho problema el «tener ánimos» para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

- |                       |       |
|-----------------------|-------|
| Ningún problema       | _____ |
| Sólo un leve problema | _____ |
| Un problema           | _____ |
| Un grave problema     | _____ |

10. ¿Duerme Vd. solo o acompañado?

- |   |       |
|---|-------|
| Solo                                      | _____ |
| Con alguien en otra habitación            | _____ |
| En la misma habitación, pero en otra cama | _____ |
| En la misma cama                          | _____ |

POR FAVOR, SÓLO CONTESTE A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS EN EL CASO DE QUE DUERMA ACOMPAÑADO.

Si Vd. tiene pareja o compañero de habitación, pregúntele si durante el **último mes** Vd. ha tenido:

- a) Ronquidos ruidosos.
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |
- b) Grandes pausas entre respiraciones mientras duerme.
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |
- c) Sacudidas o espasmos de piernas mientras duerme.
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |
- d) Episodios de desorientación o confusión mientras duerme.
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |
- e) Otros inconvenientes mientras Vd. duerme (Por favor, descríbalos a continuación):
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- |                              |       |
|------------------------------|-------|
| Ninguna vez en el último mes | _____ |
| Menos de una vez a la semana | _____ |
| Una o dos veces a la semana  | _____ |
| Tres o más veces a la semana | _____ |

# Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth

Nombre:..... ID#:.....Fecha:.....Edad:.....

Este cuestionario pretende valorar la facilidad para amodorrarse o quedarse dormido en cada una de las diferentes situaciones. Aunque no haya vivido alguna de estas situaciones recientemente, intente imaginar cómo le habría afectado.

Situación Probabilidad de que le dé sueño 1.- Sentado  
y leyendo

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

2.- Viendo la TV

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

3.- Sentado, inactivo en un lugar público (ej: cine, teatro, conferencia, etc.)

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

4.- Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

5.- Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

6.- Sentado y hablando con otra persona

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

7.- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

8.- En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej: semáforo,retención,...)

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

Baremación del cuestionario:

Suma total :.....

Si su puntuación es inferior a 6 puntos su somnolencia diurna es baja o ausente; si está comprendida entre 7 y 8 , se encuentra en la media de la población y si es superior a 9 su somnolencia es excesiva y debe consultar a un especialista.

## ESCALA CATASTROFIZACIÓN DEL DOLOR

0: Nada en absoluto 1: Un poco 2: Moderadamente 3: Mucho 4: Todo el tiempo

Preguntas	Valor
1. Estoy preocupado todo el tiempo pensando en si el dolor desaparecerá	
2. Siento que ya no puedo más	
3. Es terrible y pienso que esto nunca va a mejorar	
4. Es horrible y siento que esto es más fuerte que yo	
5. Siento que no puedo soportarlo más	
6. Temo que el dolor empeore	
7. No dejo de pensar en otras situaciones en las que experimento dolor	
8. Deseo desesperadamente que desaparezca el dolor	
9. No puedo apartar el dolor de mi mente	
10. No dejo de pensar en lo mucho que me duele	
11. No dejo de pensar en lo mucho que deseo que desaparezca el dolor	
12. No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor	
13. Me pregunto si me puede pasar algo grave	
<b>TOTAL</b>	

